
LONDON · SCHOOL · OF · HYGIENE · AND · TROPICAL · MEDICINE ·


LSHTM
0011309512



DE PHYSIOLOGISCHE EN PATHOLOGISCHE BETEEKENIS DER DARMFLORA.

B 1.

De physiologische en pathologische beteekenis der darmflora.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

Doctor in de Geneeskunde

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

Dr. J. C. KLUYVER,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE,

VOOR DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN

op Vrijdag 17 Juni 1910, des namiddags te 4 uur,

DOOR

JACOB NICOLAAS VOORHOEVE,

GEBOREN TE 'S-GRAVENHAGE.

LEIDEN.
S. C. VAN DOESBURGH.
1910.

AAN MIJNE OUDERS.

Bij het beëindigen mijner studiën is het mij een voorrecht, U, Hoogleeraren en Oud-Hoogleeraren der Medische en Philosophische Faculteiten, mijn hartelijken dank te betuigen voor het van U genoten onderwijs.

Een bijzonder genoegen is het mij, dat mij thans de gelegenheid geboden wordt, U, Hooggeleerden Van Calcar, Hooggeachten Promotor, openlijk dank te zeggen. Dank in de eerste plaats voor den raad en de steun, die ik bij het bewerken en samenstellen van dit proefschrift van U heb mogen ontvangen.

Ook voor den leerrijken tijd, dien ik meer dan 2 jaren als assistent op Uw laboratorium mocht doorbrengen, ben ik U zeer dankbaar. Die tijd zal mij steeds een aangename herinnering zijn.

INHOUD.

Blz.

INLEIDING 1

DEEL I.

Anatomie en Histologie. 9

DEEL II.

Physiologie van den darm.

HOOFDSTUK 1. Substraat 33

HOOFDSTUK 2. Fermenten 62

HOOFDSTUK 3. Resorptie 93

DEEL III.

Mikrobiologie van den darm.

HOOFDSTUK 1 113

HOOFDSTUK 2. Obligaat of fakultatief . . . 152

HOOFDSTUK 3. Obligate Darmbakteriën.

a. Coligroep 173

b. Enterococcus 228

c. Anaëroben 236

INHOUD.

Blz.

HOOFDSTUK 4. Fakultatieve darmbakteriën . 266

HOOFDSTUK 5. De physiologische beteekenis der darmflora 295

HOOFDSTUK 6. De pathologische beteekenis der darmflora 369

BESLUIT 410

BIJLAGEN.

Protokollen.

Tabellen.

INLEIDING.

Het behoeft geen betoog, dat ten opzichte van de speciëele pathologie en therapie in de verschillende handboeken te weinig wordt gewezen op het groote belang van den geheelen tractus intestinalis als bron van pathologische afwijkingen. De oorzaak hiervan ligt voor de hand. Tot voor korten tijd waren ons feiten, die zich in den tractus intestinalis afspelen en voor de kennis van de pathogenese van verschillende ziekelijke afwijkingen van het grootste gewicht zijn, nog ten eenen male onbekend.

Onder normale omstandigheden bevat de darm noxen van chemischen en biologischen aard, welke zoolang ze zich slechts aan de oppervlakte bevinden volkomen onschadelijk zijn. Gaan ze echter over in het „milieu intérieur" en treden ze in wisselwerking met het weefsel van levenswichtige centra, dan geven ze, reeds in veel geringere concentratie, dan waarin ze

aan de oppervlakte voorkomen, aanleiding tot het optreden van ernstige stoornissen. De aanwezigheid dezer stoffen berust niet op toevalligheden. Ze danken deels hun ontstaan aan de normale physiologische functiën, welke zich bij de digestie afspelen, deels zijn het normale secretie- of vervalsprodukten van de normaal in den darm voorkomende mikro-organismen.

De physiologische chemie van den darm is, hoeveel er ook in is gewerkt, nog niet tot die ontwikkeling gekomen, dat ze ons van alle feiten een voldoende verklaring geeft.

Toch hebben de onderzoekingen van FISCHER en zijne school over de fermentatieve ontledingsprodukten der eiwitstoffen en der koolhydraten ons veel duidelijk gemaakt, wat ons tot voor korten tijd nog volkomen duister was.

'tIs toch vooral door deze onderzoekingen, dat we weten, dat elk fermentatief proces, hetzij door de normale physiologische fermentwerking van den darm, hetzij door de fermenten der mikro-organismen, hetzij eindelijk door de zoogenaamde reaktieve immunisatorische fermenten uit de meest verschillende stoffen, doch vooral uit de proteïden, lichamen kunnen vrij-

maken, welke voor het lichaam exquisite chemische vergiften zijn.

De kennis dezer vergiften, vooral die hunner chemische configuratie, is voor ons van het grootste belang. Doch er is meer. We weten, dat ze 't zij door synthetische, 't zij vooral door analytische processen worden omgezet in onschadelijke produkten. Hoe en waar dit geschiedt, ontgaat ons echter tot nog toe geheel en al.

Van nog meer gewicht voor den speciëelen patholoog is het om te weten, onder welke omstandigheden deze ontledingsprodukten, deze phazen in de fermentatieve darmaktie in het milieu intérieur overgaan. Bij de studie dezer feiten doen zich nieuwe moeilijkheden voor. De meest volledige kennis van de werking in algemeen chemischen en biologischen zin, is hier niet voldoende. Wil men den overgang van in den darm ontstane vergiften in het milieu intérieur bestudeeren, dan dient bij die studie te worden vooropgezet niet slechts een grondige kennis van de resorptieprocessen in het maagdarmkanaal, maar men moet ook beschikken over voldoende kennis van de anomalieën van dat proces. De resorptie nu in den dunnen darm is ons

in grove trekken vrijwel bekend. Physiologen als HOFMEISTER en REID hebbèn er hunne volle aandacht aan gewijd. De resorptie in den dikken darm echter is weinig bestudeerd geworden en behoort tot de nog duistere gebieden der physiologie.

Bij het geweldig groote kontakt, dat het maagdarmkanaal bij voortduring met de buitenwereld heeft, behoeft het ons niet te verwonderen, dat het organisme steeds blootstaat aan het binnendringen van vergiften, doch vooral van pathogene kiemen, welke de specifieke oorzaak zijn van zoovele infectieziekten.

En toch weet men tegenwoordig, dat het geregeld binnendringen van vergiftigende kiemen dikwijls, ja zelfs in den regel, ongestoord wordt verdragen. Het organisme moet dus wel aan de oppervlakte zijner slijmvliezen over machtige verdedigingsmiddelen beschikken. Het machtigste dezer verdedigingsmiddelen wordt gevormd door bovengenoemde fermentatieprocessen. De geregelde normale fermentatie beschut het organisme; stoornissen in de fermentwerking maken het gevoelig, meer vatbaar voor de infectie met kiemen van allerlei aard.

Een feit van de meest vèrgaande strekking is wel

dit: de fermentsecretie moet niet alleen worden geleerd, doch past zich ook op zeer merkwaardige wijze aan aan het te ontleden substraat. Bij het jonge individu is de fermentsecretie niet geoefend, de fermenten worden óf niet óf slechts in onvoldoende mate afgescheiden. En juist het jonge individu, zoo leeren ons kliniek en experiment, kan langs intestinalen weg worden geïnfecteerd met kiemen, welke op het andere, weerbare individu langs denzelfden weg ingebracht geen vat hebben.

Kennis dus niet slechts van de normale flora, de homogene kiemen, doch ook der heterogene organismen, welke het lichaam kunnen infecteeren, is een eerste vereischte voor de verklaring van de pathogenese der door deze verwekte ziekten. Doch pas dan zal die kennis voor de speciëele pathologie en therapie vruchten kunnen afwerpen, indien ze gepaard gaat met de kennis van alle momenten, die onder normale omstandigheden praeëxistente of heterogene kiemen beletten ziek te maken, en daarnaast van die abnormale momenten, welke het ontstaan van afwijkingen, 't zij van meer chemischen, 't zij van meer infectieuzen aard, in de hand werken.

Naast voldoend begrip van de mikrobiologie zal men dus moeten beschikken over een voldoende kennis van de leer der fermentatie in zijn geheelen omvang, van de biologisch-chemische processen, die zich in den darm afspelen en van de physiologie en pathologie der resorptie.

I. ANATOMIE EN HISTOLOGIE.

Tot goed begrip van hetgeen over de physiologie, mikrobiologie en pathologie van den darm volgen gaat, lijkt het mij niet ondienstig de hoofdzaken der anatomie en histologie te laten voorafgaan. 't Spreekt vanzelf, dat de bedoeling niet kan zijn, alle finessen uit dit onderdeel uit te putten: slechts wat meer of minder direkt in verband staat met ons onderwerp, zal genoemd worden. Om dezelfde reden bespreek ik naast den mensch slechts die zoogdieren, die ik zelf als proefdieren bij mijne onderzoekingen gebruikte, n.l. den hond en het konijn.

Het spijsverteringskanaal is bij den mensch een buis van 7 à 9 M. lengte, van verschillende doorsnede, aan beide uiteinden, mond en anus, in open verbinding met de buitenwereld. Twee kleppen, valvula pylorica en valvula ileocolica, verdeelen deze buis op natuurlijke wijze in drie deelen: begin-, midden-, en einddarm. In het eerste gedeelte van den begindarm heeft het spijsverteringssysteem een stuk, de pharynxholte, met het ademhalingsstelsel gemeen. Vanaf het begin

van den oesophagus dient de buis uitsluitend voor digestiedoeleinden.

Over zijne geheele lengte is het digestieapparaat voorzien van een spierlaag, waardoor het in staat is de spijsbrij voort te bewegen. In het voorste gedeelte zijn dit de willekeurige, dwarsgestreepte spieren van mondholte, tong, palatum en pharynx en van het bovenste gedeelte van den oesophagus. Daarop volgen gladde, onwillekeurige spieren in twee lagen over de geheele verdere lengte van het darmkanaal tot aan het rectum; de buitenste laag verloopt in longitudinale, de binnenste in circulaire spierbundels. In den muscularis van de maag voegt zich bij de genoemde nog een derde laag in schuine richting loopende spieren. Bij den anus treffen we in de sphinkteren weer dwarsgestreepte, willekeurige spieren aan.

Aan de binnenzijde is het darmkanaal overkleed met een ononderbroken slijmvlies, dat aan lip- en anusrand direkt in de huid overgaat. In den begindarm tot aan de maag is het glad over de muscularis uitgestreken. In overeenstemming echter met zijn functie in het verdere deel van den darm, n.l. de resorptie van de voedingsstoffen uit den darminhoud, is zijn oppervlakte

door talrijke plooien en groeven uitermate vergroot. In de maag zien we behalve enkele grootere, overlangsche plooien, die bij sterke vulling uitgestreken worden, ontelbare groefjes, de foveolae gastricae en in het pylorusgedeelte plooitjes en vlokken, de plicae villosae. In duodenum en dunnen darm ligt het slijmvlies in nagenoeg circulaire plooien, plicae conniventes Kerkringii, waarop zich tallooze vlokken van 0,2 tot 1 mM. hoogte verheffen, die in het duodenum bladvormig, in jejunum en ileum cylinder- en bolvormig zijn. Deze vlokken, die in het duodenum het dichtst naast elkander liggen, nemen naar het einde van den dunnen darm in talrijkheid af en ontbreken in den dikken darm ten eenenmale. Ook de plooien worden naar het einde van den darm toe minder hoog en minder talrijk; in coecum en colon beslaan ze nauwelijks het derde deel van den darmomtrek en worden daar plicae sigmoïdes genoemd; in het rectum verdwijnen ze geheel. Deze verhouding zoowel van plooien als van vlokken is geheel in overeenstemming met de afnemende en aan het darmeinde verdwenen resorbeerende functie van het slijmvlies.

Naast de genoemde resorbeerende functie bezit het

slijmvlies nog een tweede, de secretorische. Deze wordt hoofdzakelijk door de verschillende klieren vervuld; 't zijn enkelvoudige tot zeer samengestelde uitstulpsels van het slijmvliesepitheel; ze liggen deels in het slijmvlies zelf, zooals in maag, jejunum, ileum, coecum en colon, deels daaronder in de submucosa, zooals in mond, oesophagus en duodenum, deels zelfs op eenigen afstand, zooals de groote speekselklieren, lever en pankreas.

Histologisch bestaat het slijmvlies uit epitheel en bindweefsel. Tot het slijmvlies van oesophagus, maag en darm behoort ook nog een spierlaagje, de muscularis mucosae. In oesophagus en maag bestaat dit uit overlangsche, in den darm bovendien uit circulaire, gladde spierbundels.

Het epithelium van mond, pharynx en oesophagus bestaat uit meerlagige plaveiselcellen; in het overig gedeelte van den darm is het een eenlagig cylinderepitheel.

De klieren van de *mondholte* zijn alle vertakt tubuleuze klieren; van de drie paar groote speekselklieren: parotis, glandula submaxillaris en glandula sublingualis, vormt elk lapje een dergelijke vertakt tubuleuze klier.

We onderscheiden ze naar hunne secreta in sereuze (of beter albumineuze), mukeuze en gemengde klieren. In overeenstemming hiermede bestaan er twee soorten cellen, de sereuze en de mukeuze cellen. Deze hebben beide een verschillend uiterlijk naar het stadium, waarin de klier zich bevindt, hetzij in rust, hetzij in secretorische functie.

Het protoplasma der sereuze klieren is in rusttoestand gevuld met sterk lichtbrekende korrels, zoodat de kerngrenzen niet duidelijk te onderscheiden zijn. Na harden in alkohol en kleuren met karmijn vertoont de cel een helder fijn gegranuleerd, kleurloos cytoplasma met een roode, gerafeld uitziende kern, waarin het kernlichaampje niet is te onderscheiden. Tijdens de secretie nu verdwijnen de korrels aan de basaalzijde meer en meer en de min of meer basaal gelegen kernen worden rond. Langzamerhand worden de korrels aan de binnenzijde in de klierholte opgelost, gesecerneerd; de grootte der alveolen neemt dan tegelijkertijd af. In de met karmijn gekleurde cellen ziet men een roodgekleurde, ronde, regelmatige kern, met duidelijke chromatine-teekening; het kleurloos cytoplasma is veel kleiner geworden en rijker aan granula.

De mukeuze cellen zijn in ledigen toestand niet van de albumineuze cellen te onderscheiden, 't cytoplasma is fijn gegranuleerd met ronden excentrisch gelegen kern, waarin bij kleuring een mooie chromatine-teekening zichtbaar wordt. In gevulden toestand zijn het groote cellen gevuld met donkere, sterk lichtbrekende korrels, die de kern geheel onzichtbaar maken. Gehard met alkohol en daarna gekleurd met karmijn zijn 't groote heldere cellen met kleurloos cytoplasma, bestaande uit een fijn filamenteus netwerk, welks mazen met een amorphe, glanzende, mucinogene substantie gevuld zijn, die er als kleine korrels uitziet; de kernen, door de karmijn gekleurd, liggen als platgedrukt aan de peripherie der cel, zonder zichtbaar kernlichaampje. Tijdens de secretie vermindert weer 't protoplasma, de kern wordt ovaal en meer centraal en de cyclus is volbracht.

Meestal vindt men in eenzelfde klier de cellen in verschillende secretiephaze, zoodat deze naast elkander bestudeerd kunnen worden.

De parotis bij alle zoogdieren, de submaxillaris bij het konijn en enkele kleine mondkliertjes zijn zuiver albumineus. De sublingualis bij alle zoogdieren, een

gedeelte van den submaxillaris bij den mensch, en vele kleinere mondkliertjes zijn zuiver mukeus; de overige zijn gemengde speekselklieren, d. w. z. bezitten zoowel mukeuze als albumineuze cellen.

De klieren in den *pharynx*, die niet zeer talrijk zijn, komen geheel overeen met de mukeuze mondklieren. Ook de geheele *oesophagus*wand bevat slijmklieren, die aan het begingedeelte het menigvuldigst voorkomen. Daarnaast vindt men in het cardiagedeelte van den slokdarm een tweede soort, de z. g. cardiaklieren, geheel overeenkomend met de gelijknamige klieren, die in het cardiagedeelte van de maag voorkomen en bij de maagklieren beschreven worden.

In de maag worden de verhoudingen reeds geheel anders. Het slijmvlies is daar bekleed met hoog cylinderepitheel, waarvan de cellen in tegenstelling met die van het darmepitheel geene cuticulaire laag vertoonen. Dit epitheel nu neemt zelf aan de secretie deel; gedurende de maagwerkzaamheid veranderen de cellen namelijk van uiterlijk, nemen min of meer den bekervorm aan en stooten mucine uit. De specifieke maagsecreta, pepsinogeen en chymosinogeen, echter worden door de maagklieren verschaft, waar-

onder we drie soorten onderscheiden: de glandulae gastricae propriae, de gland. cardiacae en de gland. pyloricae.

De eerste, gland. gastricae propriae, hebben in verhouding tot de anderen een wijd kanaal, korten hals en lang klierlichaam; ze bestaan uit twee celsoorten. De basaalcellen, hoofdcellen of adelomorphe cellen (Rolett) vormen de hoofdmassa; ze zijn kubisch of pyramidenvormig. Tijdens 't hongeren en in 't begin der spijsvertering zijn ze groot en bevatten talrijke sterk lichtbrekende korrels, die zich in een later stadium meer naar het binnenste gedeelte begeven, basaal een heldere zone overlatend. In een nog later stadium worden ze uitgestooten en wordt de cel kleiner; ze vormen het gesecerneerde pepsinogeen. Daar dit in de meeste reagentiën oplosbaar is, zijn de cellen in gekleurde praeparaten meestal zeer helder, alleen aan 't einde der digestie wat troebel. De tweede celsoort, de parietaal- of delomorphe cellen zijn fijn gegranuleerd, grooter, onregelmatiger, en helderder dan de hoofdcellen; in gefixeerde praeparaten zijn ze donkerder, ze kleuren zich veel gemakkelijker. In den hongertoestand zijn ze het kleinst, driehoekig. Tijdens

de digestie zwellen ze op, zoozeer dat ze buiten het klierlichaam uitpuilen.

De gland. pyloricae hebben een lang, sterk gekronkeld kanaal, langeren hals, maar korter lichaam dan de propriae. Ze bestaan uit slechts eene soort cellen, die sterk gelijken op de hoofdcellen der eigenlijke maagklieren. Deze zijn kubisch, fijn gekorreld, nemen nooit den bekervorm aan en verhouden zich typisch tegenover verschillende kleurstoffen. Het zijn waarschijnlijk slijmklieren.

De derde soort, de gland. cardiacae, die ook in het einde van den oesophagus voorkomen zijn sterk vertakte tubuleuze klieren, waarvan de cellen zeer veel overeenkomst vertoonen met die der gland pyloricae. Een enkele keer (volgens LUCIANI *steeds* in gering aantal) bevatten ze nog een tweede celsoort, die identiek is met de parietale cellen van de eigenlijke maagklieren.

Tusschen de vlokken van *duodenum* en *dunne darm* liggen de eenvoudige tubuleuze Lieberkühn'sche klieren in den vorm van aan de uiteinden iets verwijde handschoenvingers; ze zijn het talrijkst in het duodenum en nemen naar het einde toe in aantal af. In den

dikken darm, waar de vlokken ontbreken, komen ze weer in veel grooter getale voor.

Vlokken en klieren zijn met geheel gelijke epitheelcellen bedekt. 't Zijn onregelmatige cilindercellen met een groote, ovale, basaal gelegen kern en een gestreepte cuticulaire laag; het protoplasma is rijk aan korrels en kogeltjes. Tusschen deze cellen in ziet men bekercellen. Volgens de nieuwere opvattingen [1]) ontstaan deze door slijmige ontaarding van de cilindercellen, waarbij de buitenste helft dezer cellen met slijm wordt volgepropt; het vrije uiteinde breekt daarna door en de slijm wordt uitgestooten. 't Aantal dezer bekercellen varieert zeer sterk, naarmate de phaze der spijsvertering; 't menigvuldigst komen ze voor in de Lieberkühn'sche klieren van den dikken darm.

In de submucosa van het *duodenum*, vooral in het begingedeelte, soms ook nog in het pylorusdeel der maag vinden we nog eene kliersoort, die naar Brünner genoemd is. Het zijn vertakte acino-tubuleuze klieren. De cellen zijn zeer gelijk aan die der gland. pyloricae: ze worden tijdens hunne secretorische phaze troebel

---

1) Zie o. a. Luciani. II. Pag. 104.

en kleiner, terwijl het in den hongertoestand groote, heldere cellen zijn. Omtrent hunne functie is nog zoo goed als niets bekend.

Eindelijk monden in het duodenum nog de uitvoergangen uit der beide groote buikklieren, lever en pankreas. De lever staat met betrekking tot zijn functie slechts in secundair verband met het darmkanaal; de galproductie is slechts een uiterst gering onderdeel van de uitgebreide werkzaamheid dezer klier. Morphologisch is 't een netvormig tubuleuze klier; de galgangen vormen een groot anastomozeerend net. De zeer ingewikkelde bouw is voor ons onderwerp van ondergeschikt belang.

Het pankreas is een vertakt acino-tubuleuze klier. De cellen zijn nagenoeg kubisch, en bestaan in verschen toestand uit twee zonen, een buitenste, heldere, homogene zone, en een troebele sterk gegranuleerde zone naar 't lumen toe; de kern is niet of nauwelijks zichtbaar. In 't met karmijn behandeld praeparaat zijn alleen de ronde kern en de buitenste zone gekleurd. De veranderingen gedurende de spijsvertering verloopen in twee perioden. In de eerste, tot een uur of 8 na den maaltijd wordt de buitenste kleurbare

massa steeds grooter, terwijl de binnenste zone nagenoeg verdwijnt. In de tweede periode, van 10 tot 20 uur na den maaltijd neemt de binnenste zone sterk toe, terwijl de buitenste afneemt en zelfs smaller wordt dan in de hongerperiode; de kern krijgt een platgedrukt uiterlijk.

In het geheele darmslijmvlies vinden we orgaantjes, die tot het *lymphatische* stelsel behooren, de follikels; ze komen deels alleen, deels in groepen vereenigd voor. In het eerste geval zijn het de solitairfollikels, die zich overal in den darmwand bevinden, maar hoofdzakelijk in dunnen en dikken darm; 't zijn ronde lichaampjes van 1 à 2 mM. doorsnede, geheel uit lymphocyten bestaande. Op de grens van mondholte en pharynx komen vier conglomeraten van dergelijke follikels voor op plaatsen, waar tegelijkertijd 't slijmvlies talrijke groeven vormt. Deze worden tonsillen genoemd en vormen tezamen den z. g. ring van WALDEIJER: aan den tongbasis, uitgaande van de papilla vallata, de tonsilla lingualis, rechts en links daarvan in een plooi der opgaande verhemeltebogen de beide tonsillae palatinae, en aan de bovenzijde, aan de pars nasalis pharyngis de tonsilla pharyngea.

In het ileum komen eveneens conglomeraten van solitairfollikels voor, de z. g. Peyer'sche agmina, gelegen in de mucosa en submucosa tegenover de mesenteriaalinsertie.

De *bloedverzorging* van het maagdarmkanaal geschiedt uit zeer verschillende gebieden. De mond wordt hoofdzakelijk uit art. maxillaris ext., de tong uit art. lingualis, de pharynx uit art. pharyngea ascendens en uit thyreoidea sup. van bloed voorzien. De oesophagus krijgt in zijn cervicaal gedeelte voeding uit de art. thyreocervicalis, in het thoracale deel direct uit de artt. coronariae cordis en artt. phrenicae inf. Maag en een deel van het duodenum worden door de art. coelica, de rest van den darm door mesenterica superior en inferior verzorgd.

De arteriën dringen door den darmwand in de submucosa en geven takjes af aan peritoneum en muscularis. Onder de submucosa vormen ze een net, vanwaar uit takjes door de muscularis mucosae dringen om binnen 't stratum proprium een tweede vaatnet te vormen. Van hieruit gaat een fijn capillairnet tot aan de oppervlakte der mucosa, de klierkanalen omvlechtend. Daar waar darmvlokken zijn, dringen de arterietjes

zonder in capillairen te vervallen tot in de vlok door en vormen dan pas het capillaire net.

De *lymphvaten* liggen in maag en dikken darm tusschen de klieren verspreid; in den dunnen darm loopen ze als centraalvat in de as der vlokken. Aan de klierbasis vormen ze een dicht netwerk, in de submucosa een tweede, vanwaar de grootere lymphvaten in het mesenterium dringen.

De *innervatie* van het maagdarmkanaal geschiedt hoofdzakelijk van uit den sympathicus; voor den kopdarm komen de vezels voornamelijk uit het ganglion cervicale superior. Maag en lever worden geinnerveerd van uit den plexus solaris, de verdere darm van uit den plexus coeliacus. Bovendien worden enkele gedeelten ook van uit het centrale zenuwstelsel voorzien, de mond door verschillende trigeminusvezels; de glandulae submaxillaris en sublingualis door vezels uitgaande van den facialiskern, en de parotis van uit den glosso-pharyngeuskern. Oesophagus, maag, lever en pankreas krijgen takken van den vagus.

De zenuwvezels breken door de overlangsche spierlaag en vormen tusschen beide lagen een vlechtwerk, plexus myentericus Auerbachii, in welks knooppunten

zich talrijke multipolaire gangliencellen bevinden, en van waaruit de muscularis externa geinnerveerd wordt. In de submucosa bevindt zich een tweede vlechtwerk, de plexus Meissneri, met kleine mazen en minder talrijke gangliencellen; van uit dit vlechtwerk wordt de submucosa, de muscularis mucosae, geinnerveerd en gaan vezels naar het epitheel en in de darmvlokken, waar ze in kleine verdikkingen eindigen.

In het voorafgaande hebben we de belangrijkste feiten aangestipt uit de anatomie en histologie van den menschelijken tractus intestinalis. In groote trekken geldt dit alles evenzeer voor de geheele klasse der zoogdieren. De verschillende afwijkingen liggen hoofdzakelijk op het gebied der grovere anatomie en in topografische verhoudingen. Daar we in het vervolg voortdurend zullen te spreken hebben over een tweetal gebezigde proefdieren, zal ik hier even de voornaamste verschillen voor deze dieren bespreken. Van de mij ten dienste staande dieren heb ik er een genomen, dat tot de herbivoren, een dat tot de carnivoren behoort, n.l. het konijn en de hond.

Konijn. Het konijn, lepus cuniculus, behoort tot de orde der knaagdieren, en wat ons voor proeven, betrekking hebbend op het spijsverteringsorgaan, meer interesseert, gebruikt bijna uitsluitend plantaardig voedsel. In overeenstemming daarmede heeft 't evenals alle herbivoren een betrekkelijk zeer lang darmkanaal. Bij een gemiddelde lichaamslengte (van neuspunt tot anus) van 40 cM. is het maagdarmkanaal $\pm$ 470 c.M. lang, dus ongeveer $11^1/_2 \times$ de lichaamslengte; hiervan komt op rekening van den voordarm tot duodenum 10 cM., voor 't duodenum 15 cM., voor ileum en jejunum 300 cM., voor coecum 40 cM. en voor colon en rectum samen 105 cM.

Histologisch zijn er geen noemenswaardige verschillen met den mensch te boeken en ook anatomisch zijn deze gering.

In de mondholte bevinden zich behalve de drie paar bekende groote speekselklieren: parotis, submaxillaris en sublingualis nog drie paar iets kleinere. Vlak onder het oog ligt de gland. infraorbitalis, daaronder in de richting van de parotis de beide glandulae buccales, superior en inferior.

De tonsillen zijn bij het konijn zeer primitief; ze

bestaan uit slechts eene groef, met lymphfollikels bezet, waartusschen talrijke acineuze klieren uitmonden.

Oesophagus en maag vertoonen niets bijzonders, behalve dan dat onder gewone omstandigheden de laatste steeds gevuld gevonden wordt.

Het duodenum is sterk gekromd, vertoont geen plooien; de ductus choledochus mondt er vlak bij de pylorus in uit, de ductus Wirsungianus een 10 cM. verder, nadat het grootste deel van de duodenaalbocht reeds voltooid is.

De dunne darm vertoont alleen overlangsche, geen dwarse plooien; vlokken komen er niet in voor.

Het coecum is bijzonder groot, heeft een dunne wand, zeer rijk aan solitairfollikels; hierin vindt men wél vlokken, die zich nog een eind over het colon uitstrekken, daarbij korter en breeder wordend. In het begin van het coecum mondt een wit ovaal, ± 2 cM. lang aanhangsel, de sacculus rotundus, uit vlak bij den overgang van dunnen en dikken darm. Het heeft een zeer dikke wand, die dicht bezet is met lymphfollikels.

De appendix is lang, zeer dikwandig, vol dichtopeengehoopte solitairfollikels; 't gelijkt één groote lymphklier.

Het colon vertoont alleen in het begin taeniae, verderop is de wand glad; daar wordt deze ook dunner en de dwarse doorsnede geringer, ongeveer van de dikte van den dunnen darm.

Brünner'sche en Lieberkühn'sche klieren verhouden zich juist als bij den mensch. Het konijntje heeft doorgaans vier tot zes Peyer'sche agmina.

Hond. De hond, tot de carnivoren behoorende, heeft diensovereenkomstig een relatief veel korter darmkanaal dan de mensch, zoodat de laatste in dit opzicht tusschen carnivoren en herbivoren instaat. De lengte bedraagt hoogstens vier tot vijf maal de lichaamslengte, gemeten van neuspunt tot anus.

Hetzelfde wat van het konijn is gezegd, geldt ook voor den hond; de verschillen met den mensch hebben bijna uitsluitend op grof anatomische verhoudingen betrekking.

Aan den kop vinden we vijf paar speekselklieren, de parotis, submaxillaris en infraorbitalis, zooals bij het konijn; geen glandulae buccales, maar twee paar glandulae sublinguales, grandicanalaris en parvicanalaris geheeten.

De oesophagus, waarvan de wand bijzonder rijk aan submukeuze klieren is, mondt trechtervormig in de maag uit.

De maag is bij de carnivoren betrekkelijk het grootste van die bij alle zoogdieren; bij den hond heeft men berekend, dat de inhoud ongeveer anderhalf tot tweemaal zoo groot is als die van den geheelen verderen darm; op elk kilogram dier kan hij 100 à 200 cM^3. bevatten. Er is een zeer scherpe, duidelijke scheiding tusschen het bijna bolronde fundusgedeelte en het pylorusgedeelte, dat er zelfs in sterk gevulden toestand geheel als een darmstuk uitziet.

Duodenum, jejunum en ileum vormen één doorloopend geheel zonder dat er mogelijkheid bestaat een grens aan te geven. Het slijmvlies vormt niet, zooals bij den mensch, plicae circulares; de vlokken zijn daarentegen zeer sterk ontwikkeld; van alle huisdieren heeft de hond de langste vlokken, terwijl ze bovendien het dichtst opeen staan. De Brünner'sche klieren komen slechts over een zeer kort stuk van het duodenum voor, tot hoogstens anderhalf of twee cM. vanaf den pylorus; de Lieberkühn'sche klieren verhouden zich geheel als bij den mensch.

Het pankreas heeft twee uitvoergangen, de eene samen met den ductus choledochus, ongeveer vijf cM. onder den pylorus, een tweede kleinere nog ongeveer drie cM. meer anaalwaarts.

Het coecum is betrekkelijk langer dan bij den mensch, echter veel kleiner dan bij de herbivoren; 't is spiraalvormig gewonden en bezit geen appendix.

Het colon en rectum vertoont dezelfde verhoudingen als bij den mensch, alleen ontbreekt de pars sigmoïdea.

De Peyer'sche agmina zijn zeer talrijk; ze zijn niet groot en nagenoeg cirkelrond; alleen de laatste bij de ileocoecaalgrens maakt eene uitzondering, deze is zeer langgestrekt ovaal en bereikt eene lengte van tien tot veertig cM.

LITERATUUR.

1. K. v. BARDELEBEN und H. HAECKEL. Atlas der topografischen Anatomie. 3e druk. 1904.
2. H. K. CORNING. Lehrbuch der topografischen Anatomie. 1907.
3. W. ELLENBERGER und H. BAUM. Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere. 11e druk. 1906.
4. J. S. FERGUSON. Normal histology en microscopical anatomy. 1905.
5. C. GEGENBAUER. Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Bd. 2. 7e druk. 1903.
6. O. HERTWIG. Elemente der Entwickelungslehre des Menschen und der Wirbeltiere. 3e druk. 1906.
7. W. KRAUSE. Die Anatomie des Kaninchens in topografischer und operativer Rücksicht. 1868.
8. L. LUCIANI. Physiologie des Menschen. Deutsche Uebersetzung. Bd. II. 1906.
9. L. SCYMONOWICZ. Lehrbuch der Histologie und microscopischen Anatomie. 1901.
10. W. SPALTEHOLZ. Handatlas der Anatomie des Menschen. Bd. 3. 4e druk. 1906.
11. P. STÖHR. Lehrbuch der Histologie und microscopischen Anatomie. 12e druk. 1906.
12. R. WIEDERSHEIM. Grundriss der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere. 6e druk. 1906.

II. DE PHYSIOLOGIE VAN DEN DARM.

HOOFDSTUK I.

Substraat.

De functie van den darm bestaat in het mechanisch en chemisch ontleden der voedingsmiddelen en de assimilatie dier ontledingsproducten. Ontleding en resorptie zijn de best bekende en best bestudeerde functies van den darm. Of deze daarnaast nog een andere functie heeft, n.l. die der synthese, of met andere woorden de ontstane ontledingsprodukten ten minste gedeeltelijk in den darmwand weer worden opgebouwd, is een vraag, waarop men tegenwoordig nog het antwoord moet schuldig blijven. Een feit van het grootste gewicht is het, dat in de functie van den tractus intestinalis tevens de factoren zijner verdediging zijn gelegen.

Een niet of niet voldoende functioneerende darm stelt het organisme aan beleedigingen van allerlei aard bloot. Een goed begrip van die functie is dus een eerste voorwaarde voor het begrijpen van allerlei daar-

mede samenhangende pathologische toestanden. De normaal functioneerende darm beschikt over machtige verdedigingsmiddelen. Er is echter meer, waarom de physiologie der digestie den bioloog belang inboezemt. Eiwitstoffen, koolhydraten en andere produkten kunnen onder bijzondere omstandigheden in het dierlijk organisme overgaan (we behoeven hier slechts aan de moderne serumtherapie te herinneren) zonder vooraf aan de ontledende werking van het darmsap te zijn blootgesteld geweest. Hoe, waar en op welke wijze het organisme op deze produkten reageert is ons nog niet in al zijne phazen bekend, wel weet men, dat er tusschen deze reaktie en het mechanisme der digestie groote overeenkomst bestaat. Grondige kennis van de funktie van den darm is weer de sleutel tot de oplossing van het geheimzinnige, dat deze reaktie nog omhult.

Achtereenvolgens zullen we kennis moeten maken met het te ontleden substraat, met den aard en het wezen van de fermentsecretie, met de ontledingsprocessen door deze stoffen veroorzaakt, met de daarbij ontstane produkten, hunne giftige werking en hunne beteekenis voor den opbouw van het organisme en

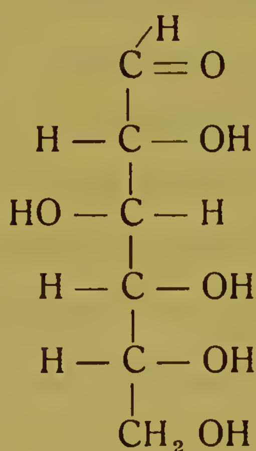
met de wijze, waarop ze geresorbeerd worden. In dit hoofdstuk zullen we dan de chemie der te ontleden stoffen en hunne ontledingsprodukten bespreken, n.l. de koolhydraten, de eiwitten en de vetten.

a. De *koolhydraten.*

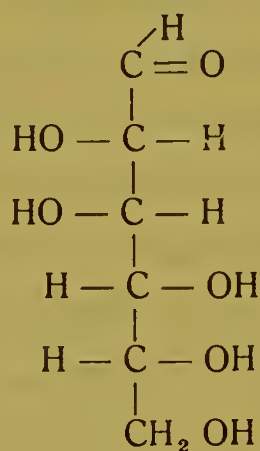
De koolhydraten danken hun naam aan hunne procentische samenstelling (CH_2O). De gewone druivensuiker, welke door eenvoudige hydrolytische splitsing uit de hoogere koolhydraten kan worden vrijgemaakt, heeft de reeds lang bekende formule $C_6 H_{12} O_6$, waarvan de configuratie echter eerst door de synthetische onderzoekingen van FISCHER bekend is geworden. Door deze onderzoekingen bleek, dat suikers zijn meerwaardige alkoholen met een aldehyd- of ketonfunktie en een onvertakte koolstofketen, waarin dan alle koolstofatomen met uitzondering van die, welke de aldehyd- of ketongroep dragen, door een hydroxylgroep bezet zijn.

De suikers bezitten meerdere asymmetrische koolstofatomen; de voor ons belangrijke zesatomige bezitten er vier. Dat sluit de mogelijkheid van een groot aantal isomeren in zich, waarvan slechts enkele voor ons van belang zijn.

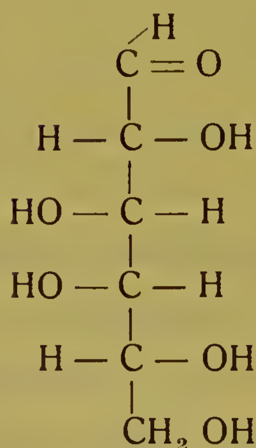
Behalve de l-Xylose van het pankreas, de l-Arabinose der planten en de rhamnose, zijn de pentosen voor ons van geen gewicht. Onder de hexosen zijn het vooral de Glukose en hare isomeren, de mannose, galaktose en fruktose, die ons interesseeren. Ze komen



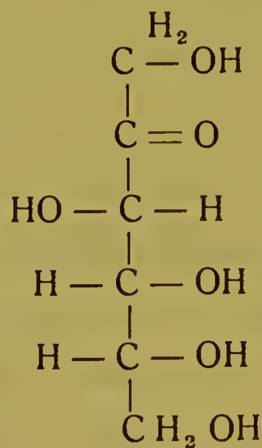
d—Glukose.



d—Mannose.



d—Galaktose.



d—Fruktose.

eenerzijds voor in vruchten, honig, enz., maar zijn bovendien de splitsingsprodukten van de in de natuur voorkomende hoogere koolhydraten.

De hexosen zijn door hunne asymmetrische koolstofatomen optisch actief, waarbij men echter in 't oog dient te houden, dat ze in de natuur zeer vaak gemengd voorkomen. Bestaat een dergelijk mengsel nu uit ten naastenbij gelijkwaardige deelen rechts- en linksdraaiende hexosen, dan verkrijgt men een optisch in-actief mengsel, zoodat men niet het recht heeft om uit de optische inactiviteit tot de afwezigheid van hexosen te besluiten.

Voor hun aantoonen is van physiologisch standpunt, in verband met de biologie van den tractus intestinalis, het volgende van belang.

1⁰. De hexosen zijn zeer gevoelig voor de inwerking van alkali; d-Glukose, d-Mannose, d-Fruktose kunnen op deze wijze in elkander overgevoerd worden. Wordt de alkali-concentratie iets te hoog, dan wordt het suikermolekule onder vorming van melkzuur, begeleid door de bekende karamelproduktie, ontleed. De Moore'sche proef, geelkleuring bij verwarming met loog, is hiervan een toepassing.

2⁰. Geconcentreerd zwavelzuur vormt uit alle koolhydraten, dus ook uit de hexosen, *furfurol.* De reaktie van *Molisch* geeft dan ook een roode kleur in oplossingen met toevoeging van geconcentreerd zwavelzuur en d-Naphtol.

3⁰. Het aldehyd- en ketonkarakter der hexosen maakt, dat deze stoffen sterk reduceerend kunnen werken. De kwalitatieve proeven van TROMMER, FEHLING en NYLANDER en de kwantitatieve bepaling volgens FEHLING berusten op deze eigenschap.

4⁰. Het alkoholkarakter der hexosen maakt, dat ze kunnen vormen:

a. Aminen. Het glykosamine, een splitsingsprodukt vooral van het mucine, vormt het hoofdbestanddeel van het chitine.

b. Aldehydzuren, door oxydatie van het eindstandig hydroxyl-radikaal. Tot de stofwisselingsprodukten der zoogdieren behoort dan ook het glykuronzuur.

c. Glykozieden, door verbinding met andere alkoholen tot aethers. Hiervan zijn vooral bekend de pharmakologisch gewichtige uit het plantenrijk, waarbij hexosen zich met alkoholen der aromatische reeks hebben verbonden.

Verder zijn van de koolhydraten, als belangrijk voor de voeding en de kennis van de beteekenis der darmflora, nog te bespreken:

1°. De zoogenaamde *disachariden*. Het zijn eenvoudige verbindingen, die zoowel door de cellen van het hoogere dierlijk organisme, als door de eenvoudig gebouwde eencelligen gemakkelijk worden geassimileerd en als bron van energie kunnen dienen.

De *maltose*, die uit twee molekulen glukose bestaat, wordt zoowel in het darmkanaal als in de weefsels gevonden. Uit dit laatste feit blijkt dus reeds, dat het gemakkelijk resorbeerbaar is.

De *iso-maltose*, met ongeveer dezelfde eigenschappen als de maltose, ontstaat bij de inwerking van sterk zoutzuur op glukose. Het is de eenige kunstmatig bereide dubbelsuiker. Evenals de maltose ontstaat ze bij de fermentatie van plantaardig en dierlijk amylum.

De *laktose*, voorkomend als melksuiker in de melk van zoogdieren, bestaat uit een molekuul glukose en een molekuul galaktose.

Eindelijk de *sacharose*, de rietsuiker, een zoowel voor de voedingsleer als voor chemie en biologie belangrijke verbinding, is opgebouwd uit de sterk links-

draaiende fruktose en de minder sterk rechtsdraaiende glukose. Bij de splitsing wordt dus de rechtsdraaiende suiker tot een linksdraaiend mengsel. Dit verschijnsel heeft aan het deze suiker splitsend ferment den verkeerden naam van invertine gegeven, inplaats van den meer juisten van sacharase.

2⁰. De *dextrinen*. Deze vormen een mengsel van chemisch óf niet, óf slechts onvoldoende gekarakteriseerde verbindingen. Ze ontstaan bij den afbraak van de zeer complex-gebouwde amylumsoorten, als overgangsprodukten tusschen het amylum eenerzijds en de maltose, isomaltose en glukose anderzijds. Bekend zijn van deze stoffen alleen enkele physisch-chemische eigenschappen, die begrijpelijkerwijze een overgang vormen tusschen die van stoffen met een kolloïdaal en met een kristallijn karakter.

3⁰. *Amylum* of zetmeel. Dit kan van tweeërlei oorsprong zijn: In het plantenrijk komt het voor onder den naam van amylum; in het dierenrijk vinden we het onder den naam van glykogeen. Het plantaardig amylum geeft onder losse binding met jodium blauwkleuring en komt in de natuur voor in den vorm van witte korreltjes, welke in den regel bestaan uit con-

centrische, door een laagje cellulose gescheiden lagen. Door koken met sterke zuren ontstaan onder de hierboven beschreven dextrinevorming glukose, maltose en iso-maltose.

Een der belangrijkste verbindingen uit de groep der poly-sachariden is het dierlijke glykogeen. Deze stof, die evenals het plantaardige amylum door middel van Jodium, waarbij blauwkleuring, en door middel van Joodjoodkalium, waarbij roodkleuring optreedt, is aan te toonen, hebben we als een synthetisch produkt van het levend organisme op te vatten. In den tractus intestinalis worden de polysachariden uit het voedsel tot meer eenvoudige verbindingen afgebroken. Na de resorptie, misschien reeds gedurende dit proces, worden deze eindprodukten tot een nieuw polysacharide, het glykogeen, opgebouwd, dat in hoofdzaak in de lever en in de spieren wordt vastgelegd en door het organisme opnieuw wordt verbruikt, zoodra het er behoefte aan heeft. Behalve in de genoemde weefsels kan het in alle andere organen, echter in veel geringere hoeveelheid worden aangetoond. 't Spreekt wel vanzelf, dat het na overvloedige voeding in overmaat aanwezig is, om in den hongertoestand te verdwijnen.

4°. De *cellulose.* Dit laatste der hier te bespreken polysachariden is als opbouw- en steunstof van de meest verschillende planten algemeen in de natuur verbreid. Juist voor onze besprekingen is deze stof van het hoogste belang. Zonder de mikroörganismen van den darm zou de cellulose voor ons slechts als mechanisch prikkelende stof waarde hebben. Wij toch bezitten in tegenstelling met vele ongewervelde dieren geen ferment, dat op de cellulose is ingesteld. Anders is dit met de mikroben; de saprophyten in de natuur — het vergaan van hout is er het bewijs voor — kunnen cellulose ontleden; dit is ook het geval met vele mikroben van den darm. Te verwonderen is het, dat de zich hierbij voordoende verhoudingen nog weinig bekend zijn. Vele mikroben kunnen van cellulose niet leven, scheiden evenmin als hoogere organismen een deze stof splitsend ferment af. Voor de isolatie van bepaalde darmmikroben en voor de kennis van de beteekenis van de verschillende vertegenwoordigers der darmflora kan deze stof dus beteekenis hebben. In het experimenteel gedeelte zal dan ook op de kultuur van verschillende darmbewoners met behulp van cellulose-houdende voedingsbodems worden teruggekomen.

b. De eiwitstoffen.

Het hoofdbestanddeel van de levende cel wordt door eiwitstoffen, proteïnen, protoplasma-opbouwende stoffen gevormd. Daarnaast dient men rekening te houden met het bestaan van nog meer gecompliceerde verbindingen, de z. g. proteïden, dat zijn stoffen, die bestaan uit proteïnen en andere verbindingen, zooals koolhydraten e. a.

Tot voor korten tijd was de chemie der eiwitten een ons onbekend terrein. Men kende wel ten naastenbij de resultaten, die het elementair-analytisch onderzoek opleverde; maar verder speelde het chemisch onderzoek zich af op aanverwant chemisch gebied, vooral na de fundamenteele onderzoekingen van GRAHAM. Twee namen nu zullen voorgoed aan de chemie der eiwitstoffen verbonden zijn, die van FISCHER en van KOSSEL. Wel loopen beider opvattingen ver uiteen, maar toch vult anderzijds het onderzoek van den een dat van den ander aan. Wanneer men bedenkt, dat het begrijpen der fermentatiereakties zonder kennis der aan deze reakties deelnemende chemische verbindingen tot de onmogelijkheden behoort, dan is het duidelijk, dat de onderzoekingen van KOSSEL en FISCHER,

in verband met het physiologisch werk van PAWLOW, pas een goed begrip der darmfermentaties van de proteïnen heeft mogelijk gemaakt.

Volgens KOSSEL bestaat het eiwitmolekuul uit een kern van diaminozuren, waaromheen zich alle mogelijke constitueerende verbindingen kunnen groepeeren, waarbij de kern echter steeds het voornaamste blijft.

Zonder de belangrijkheid dezer verbindingen ook maar in het minst te loochenen, is FISCHER een andere meening toegedaan. Volgens hem is het eiwitmolekuul in hoofdzaak opgebouwd uit mono-aminozuren en wel deels uit de aminen der mono-, deels uit die der dicarbonzuren. Het essentieele van zijn opvatting is echter dit, dat ze in het eiwitmolekuul op amidachtige wijze met elkander verbonden zijn. De kennis der mono- en diaminozuren is dus een der voorwaarden voor het begrip der darmfunctie. Voordat we tot de korte beschrijving dezer verbindingen overgaan, nog het volgende.

Verschillende onderzoekingen, waaronder in de allereerste plaats die uit de FISCHER'sche school, hebben geleerd, dat men de ontleding van het eiwitmolekuul op drieërlei wijze kan te weeg brengen. Steeds

is het een hydrolytische splitsing, die echter door middel van verschillende stoffen kan geschieden, n.l. door alkali, door zuur en door proteolytische fermenten. Alle drie methoden leveren kwantitatief en kwalitatief hetzelfde resultaat; het eiwitmolekuul wordt ontleed in zijne bouwsteenen, de aminozuren. Dit telkens weer terugkeeren van dezelfde eindprodukten moge het waarschijnlijk maken, dat daarmede inderdaad de elementen van het molekuul zijn gevonden, op afdoende wijze wordt dit daardoor niet bewezen. Dat bewijs kan alleen de synthese leveren.

Door middel van de zoogenaamde estermethode gelukte het FISCHER aminozuren, het eerst Glykokolmoleculen onderling, op amidachtige wijze aan elkander te verbinden en op deze wijze kwam hij tot produkten, die dezelfde physisch-chemische eigenschappen vertoonden als stoffen, die we zien ontstaan gedurende de eerste phaze van de inwerking der proteolytische fermenten van verschillenden oorsprong op de proteïnestoffen. Analyse en synthese reiken hier dus elkaar de hand.

Bij deze onderzoekingen werd nog een merkwaardig feit vastgesteld, dat reeds op zich zelf 't waarschijnlijk maakt, dat werkelijk de aminozuren het eiwitmolekuul

opbouwen. Verschillende zoogenaamde algemeene eitwitreakties bleken gebonden te zijn aan de aanwezigheid van bepaalde aminozuren. Zoo is voor de MILLON'sche reaktie de aanwezigheid van Tyrosine, voor de reaktie van ADAMKIEWICZ die van de Tryptophaangroep in het eiwitmolekuul noodzakelijk, evenzeer als men weet dat de biureetreaktie aan de groep $NH(CONH_2)_2$ is gebonden en de xanthoproteinereaktie slechts die molekulen vertoonen, waarin óf de Tyrosine- óf de Indolgroep is vertegenwoordigd. We moeten hieruit afleiden dat de meeste eiwitten, d. w. z. die welke deze reakties inderdaad vertoonen, ook de genoemde groepen in de karakteristieke configuratie bevatten.

Thans geven we dan een kort overzicht van de voor de eiwitten belangrijke mono- en diaminozuren.

1. Het meest eenvoudige mono-aminozuur is het *Glykokol* of amino-azijnzuur $C\frac{H_2}{NH_2}COOH$. Het beste ontstaat dit volgens FISCHER bij inwerking van rookend zoutzuur op de proteïnen en vervolgens eenige keeren indampen met alkohol; het wordt dan als zoutzure ester verkregen. 't Eerst is het door koken met zwavelzuur uit lijm bereid door BRACONNET in 1820.

Van de homologe *α*-amino-vetzuren heeft FISCHER evenzeer in het produkt der zoutzure inwerking op eiwitten gevonden het:

2. *Alanine*, *α*-amino-propionzuur, $CH_3\,C\frac{H}{NH_2}COOH$, welks ester bij 10 m.M. druk tusschen 40° en 60° overdestilleert.

3. het *α-Aminovaleriaanzuur*,



4. het *α-Amino-isobutylazijnzuur*, of Leucine, $\genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3}{CH_3}{>}C\frac{H}{}\;C\frac{H_2}{}\;C\frac{H}{NH_2}\;COOH$, die beide onder de genoemde omstandigheden tusschen 60° en 90° overdestilleeren. Het laatste komt normaliter in milt, pankreas, soms in de lever voor en is al sedert 1848 bekend.

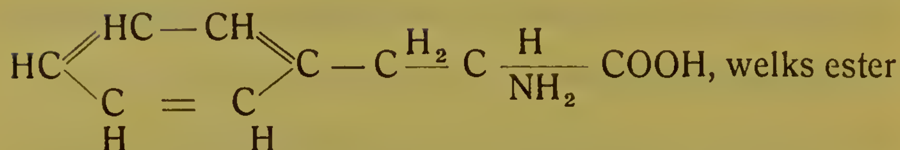
Verder werden door hem vier derivaten gevonden van het bovengenoemde alanine:

5. het *Serine*, *β*-oxy-*α*-amino-propionzuur, *β*-oxy-alanine



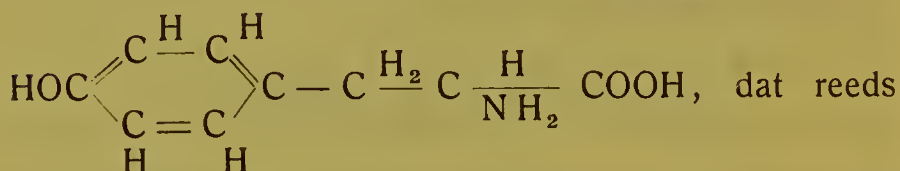
welks ester tusschen 100° en 130° kookt.

6. het *Phenylalanine*, β-Phenyl-α-aminopropionzuur



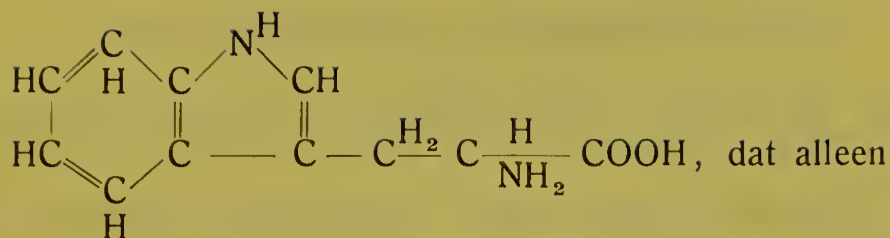
tegelijk met het serine-ester overdestilleert.

7. *Tyrosine* of β-Paroxyphenyl-α-aminopropionzuur



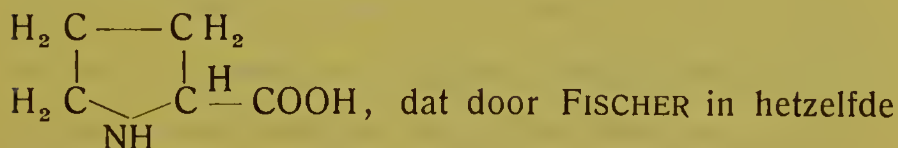
door LIEBIG in rottende kaas werd ontdekt, en overal waar eiwitrotting plaats heeft, wordt gevonden. Zooals we reeds zagen is het de drager van de MILLON'sche en de xantoproteïne-reactie. Normaliter komt het naast Leucine in milt en pankreas voor; in de lever schijnt zijne aanwezigheid een bewijs van gestoorde functie te zijn; het komt daarin geregeld voor bij acute gele leveratrofie, gedurende welke ziekte het ook soms in de urine kan aangetoond worden; constant vindt men tyrosine en leucine in de urine bij de acute phosphorvergiftiging.

8. Het *Tryptophaan*, β-indol-α-aminopropionzuur,



dat alleen tot nu toe gevonden is bij de digestie van caseïne door trypsine, is evenzeer een alaninederivaat.

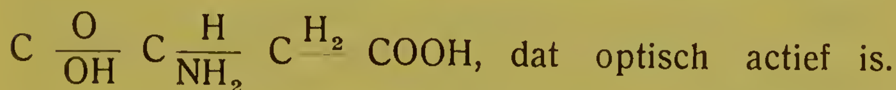
9. Het laatste te noemen α-aminozuur is het *Proline*, α-Pyrrolidin-carbonzuur:



dat door FISCHER in hetzelfde destillaat is gevonden, als waaruit hij leucine en aminovaleriaanzuur isoleerde.

Van de monaminen der dicarbonzuren zijn er twee belangrijk genoeg om op te noemen, ze zijn beide constant door FISCHER onder de eiwitafbraakprodukten gevonden, n. l.

10. *het Asparaginezuur* of aminobarnsteenzuur:



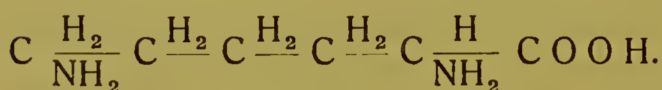
dat optisch actief is. Gewoonlijk wordt de linksdraaiende vorm gevonden. Het monamide van dit zuur is het in planten, vooral in de zaden, veelvuldig voorkomende asparagine.

11. *het Glutaminezuur* of α-aminoglutaarzuur:

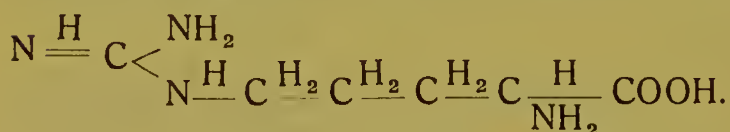
$C\frac{O}{OH}C\frac{H}{NH_2}C\frac{H_2}{}C\frac{H_2}{}COOH$. 't Is evenals 't asparaginezuur optisch actief, maar komt gewoonlijk in de rechtsdraaiende modificatie voor. 't Wordt evenals zijn monamide, 't glutamine, algemeen in planten en zaden gevonden.

Thans rest ons nog eenige der diaminozuren te bespreken, door KOSSEL in reinen toestand verkregen uit de eiwitafbraakprodukten, ontstaan bij de inwerking van sterk zwavelzuur op proteïnen onder toevoeging van groote hoeveelheden NaCl. 't Zijn:

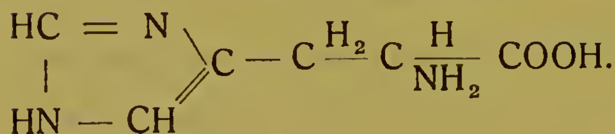
12. het *Lysine*, of α-ε-diaminocapronzuur:



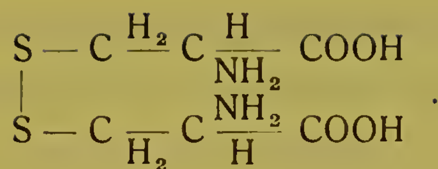
13. het *Arginine*, δ-Guanidin-α-aminovaleriaanzuur:



14. het *Histidine*, β-Imidazol-α-aminopropionzuur:



15. het *Cystine*, α-diamino-β-dithiodipropionzuur:



Naast de opgesomde aminozuren ontstaan bij afbraak van eiwitten nog tal van andere stoffen, waaronder enkele niet ongevaarlijk voor 't organisme; deze komen echter niet constant voor; men ontmoet ze vooral bij rotting. Hiertoe behooren indol, skatol, phenol, enz.

De aminozuren echter zijn 't, die onder invloed van de physiologische darmdigestie ontstaan en door het organisme worden opgenomen. Het is daarom zoowel voor de physiologie als voor de immuniteitsleer van groot belang, dat deze zuren verschillende reaktie vertoonen; sommige, zooals 't asparaginezuur en 't glutaminezuur, hebben sterk zure reaktie, andere zijn vrijwel neutraal, nog weer andere, zooals vooral de diaminozuren, zijn zelfs zwak alkalisch. Al naarmate in het eiwitmolekuul bepaalde aminozuren in verschillende kombinaties overwegen, zal deze reaktie een invloed kunnen uitoefenen op de eigenschappen.

Aan het einde gekomen van de bespreking van de bouwsteenen van het eiwitmolekuul, wil ik met enkele woorden nog wijzen op het groote belang van de

schaft, 1904, zegt NEUBERG, dat het pathologische degeneratieprodukt, dat we kennen onder den naam van amyloïd, gekarakteriseerd is door zijn buitengewoon hoog gehalte aan lysine en arginine, waardoor meer dan de helft der stikstof in basischen vorm voorhanden is. Hoe hier juist de chemische konfiguratie ons eindelijk de eigenaardige verhouding van dit degeneratieprodukt tegenover bepaalde kleurstoffen kan verklaren, zal hem duidelijk zijn, die de studies kent van WITT en anderen over het wezen der kleuring, welke EHRLICH later deden besluiten tot zijn geniale onderzoekingen over rationeele chemotherapie.

c. De Vetten.

De meest voorkomende vetten zijn esters van een driewaardigen alkohol, het glycerine, en drie vetzuren, het palmitinezuur, het stearinezuur en het onverzadigde oleïnezuur. Bij de splitsing der vetten geschiedt iets analoogs met wat we bij de eiwitstoffen hebben gezien. Zoowel zuren als alkaliën, als ook de fermenten splitsen, d. i. verzeepen, de vetten tot glycerine en vetzuren, welke laatste bij aanwezigheid van alkali in hunne zouten, in zeepen overgaan.

Van physiologisch belang is het te weten, dat de

verschillende vetten zich ten opzichte van elkaar gedragen kunnen als oplosmiddel en opgeloste stof, waardoor het geheele complex vloeibaar wordt. De oleïnezure ester is n.l. vloeibaar, die van palmitine- en stearinezuur zijn vast.

Het is van algemeene bekendheid, dat de nauwkeurige analyticus zich op chemische gronden nooit met zekerheid over den aard van het een of ander vet uitlaten zal. Dit wordt veroorzaakt door de talrijke grootere of kleinere verschillen, die de onderscheidene vetten onderling vertoonen. De reden daarvan ligt in de volgende vier feiten. Ten eerste kunnen behalve de drie genoemde zuren nog andere aan de estervorming deelnemen, zooals vooral het boterzuur, het capron-, het capryl- en het caprinezuur. Ten tweede kan het voorkomen, dat niet alle hydroxylgroepen door een vetzuur-radikaal bezet zijn. Ten derde kunnen de verschillende hydroxylgroepen aan verschillende vetzure radicalen gebonden zijn. Ten vierde — en dat is niet de minste reden — zijn de natuurlijke vetten in den regel mengsels van verschillende vetzure esters. Al deze factoren maken het voor ons reeds chemisch verklaarbaar, dat bij de ontelbare mutatiemogelijkheden

elk vet zich zelfs in chemisch aantoonbaar opzicht kan onderscheiden van het vet afkomstig van een individu derzelfde soort. Van te meer belang is dit, omdat we per analogiam tot hetzelfde mogen besluiten ten opzichte van de ons chemisch ook nu nog minder bekende eiwitstoffen.

We komen thans nog met een enkel woord op de oplosbaarheid der vetten terug. Zooals bekend is, lossen de vetten in water en in het algemeen in de lichaamsvochten der warmbloedigen niet op. Wel kunnen ze als emulsie voorkomen; vandaar dan ook, dat de vetten in de cellen steeds in den vorm van bolletjes worden aangetroffen. Een feit van beteekenis is nu, dat de vetten door een eenvoudig mechanisme bij de digestie in een oplosbaren toestand worden overgevoerd.

De gal is namelijk in staat om bij aanwezigheid van een geringe hoeveelheid alkali het oleïnezuur in zichzelf op te lossen.

Zooals we boven zagen, vermag dit oleïnezuur het palmitine- en stearinezuur op te lossen, zoodat langs indirekten weg de gal met behulp van zeer kleine hoeveelheden alkali 20 gewichtsprocenten vetzuur in zich kan oplossen, mits slechts de splitsing tusschen

het alkohol- en het zuurradikaal is tot stand gekomen.

Indien men na een vetrijken maaltijd bij een warmbloedig organisme het bloed aftapt, dan vindt men in het serum een emulsie van vetbolletjes, die met de lymphbanen naar de bloedbaan zijn gevoerd. Dit vet wordt door een lipolytisch ferment verder gesplitst. Ook dit is van groot theoretisch gewicht. Ten eerste bewijst het, dat het levend organisme in zijn milieu intérieur over een lipolytisch ferment beschikt. Ten tweede is hierbij de vraag ter oplossing gegeven, welk karakter dat intravasculaire vet draagt, dat van het voedsel, of dat van het resorbeerend individu. In het laatste geval wordt de opname van heterologe stoffen door 't levend individu niet, in het eerste geval wel bewezen.

LITTERATUUR.[1])

a. Koolhydraten.

1. LOBRY DE BRUYN und ALBERDA VAN EKENSTEYN. Wechselseitige Umwandlung von Glucose, Fructose und Mannose in einander. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1895. Bd 28. Pag. 3078.
2. BUCHNER und HAHN. Zymasegährung. Monografie. 1903.
3. EMMERLING. Synthetische Wirkung der Hefemaltase. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1901. Bd 34. Pag. 600 en 3810.
4. FISCHER. Synthesen in der Zuckergruppe (Zusammenfassung). Ibid. 1890. Bd 23. Pag. 2114 en 1894. Bd 27. Pag. 3189.
5. FISCHER. Die Chemie der Kohlenhydrate und ihre Bedeutung für die Physiologie. Monografie. 1894.
6. FISCHER. Die Bedeutung der Stereochemie für die Physiologie. Zeitschrift für physiologische Chemie. 1898. Bd 24. Pag. 449.

---

1) De hier volgende litteratuur heeft niet in het minst de pretentie, volledig te zijn. Ik geef hier slechts op, wat ik meende noodig te hebben om een overzicht te krijgen over de tot heden verkregen resultaten. Het voorgaande hoofdstuk is dan ook geen „erschöpfendes Referat", slechts een aanwijzen van hetgeen voor 't begrip van verdere hoofdstukken noodig is. Daarom ook staan er geen litteratuuraanhalingen in den tekst.

7. MUSCULUS und GRUBER. Ein Beitrag zur Chemie der Stärke. Ibidem. 1878. Bd 12. Pag. 177.
8. PFEFFER. Pflanzenphysiologie. Bd I. 1897.
9. PFLÜGER. Glycogen. Pflügers Archiv. 1903. Bd 96. Pag. 1.
10. SALKOWSKI. Ueber die quantitative Bestimmung des Glycogens. Zeitschrift für physiologische Chemie. 1902. Bd 36. Pag. 257.
11. VOIT. Ueber die Glycogenbildung. Zeitschrift für Biologie. 1891. Bd. 28. Pag. 245.

b. Vetten.

12. CONNSTEIN. Ueber fermentative Fettspaltung. Ergebnisse der Physiologie. Bd III. 1904. Pag. 194.
13. CONNSTEIN und MICHAELIS. Ueber die Veränderung der Chylusfette im Blute. Pflügers Archiv. Bd 65. Pag. 473.
14. Id. id. Weitere Mitteilungen über die lipolytische Function des Blutes. Ibidem. Bd 69. Pag. 76.
15. MUNK. Zur Kenntnis der Bedeutung des Fettes und seiner Componente für den Stoffwechsel. Virchows Archiv. 1880. Bd 80. Pag. 10.
16. PFLÜGER. Besprechung der Ergebnisse der Fettresorption. Pflügers Archiv 1900. Bd 80. Pag. 128.
17. PFLÜGER. Der gegenwärtige Zustand der Lehre von der Verdauung der Fette. Ibidem. 1900. Bd 82. Pag. 303.

c. Eiwitten. (Aminozuren, Glykosaminen).

18. ABDERHALDEN. Die neuen Ergebnisse der Eiweisschemie. 1908.

19. Abderhalden. Lehrbuch der physiologischen Chemie. 1908.
20. Abderhalden und Reinhold. Die Mono-aminosäuren des Edestins. Zeitschrift für physiol. Chemie. 1905. Bd 44. Pag. 284.
21. Bunge und Schmiedeberg. Ueber die Bildung der Hippursäure. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1876. Bd 6. Pag. 233.
22. O. Cohnheim. Die Umwandlung des Eiweisses durch die Darmwand. Zeitschr. für physiol. Chemie. 1901. Bd 33. Pag. 451.
23. Fischer. Die Chemie der Proteïne und ihre Beziehungen zur Biologie. Sitzungsberichte der K. Pr. Akademie der Wissenschaften. 1907. IV. Pag. 35.
24. Fischer. Untersuchungen in der Puringruppe. Berlin 1908.
25. Fischer. Synthese von Polypeptiden. Sitzungsberichte der K. Pr. Akademie der Wissenschaften. 1908. XXVIII. Pag. 542.
26. Fischer und Abderhalden. Bildung von Dipeptiden bei der Hydrolyse der Proteïne. Berichte der deutschen chem. Gesellschaft. 1906. Bd 39. Pag. 2315.
27. Fischer und Abderhalden. Bildung von Polypeptiden bei der Hydrolyse der Proteïne. Ibidem. 1907. Bd 40. Pag. 3544.
28. Kossel. Ueber die einfachsten Eiweisskörper. Biochemisches Centralblatt. 1904. Bd V. Pag. 1.
29. Kossel. Ueber Ergebnisse der Eiweisschemie. Berliner klin. Wochenschrift. 1904. Pag. 1065.
30. Kossel und Pringle. Ueber Protamine und Histone. Zeitschr. für physiologische Chemie. 1906. Bd 49. Pag. 300.

31. W. KÜHNE. Erfahrungen über Albumose und Peptone. Zeitschrift für Biologie. 1892. Bd 29. Pag. 308.
32. LANGSTEIN. Die Kohlehydratgruppe des krystallisirten Ovalbumins. Zeitschrift für physiologische Chemie. 1900. Bd 31. Pag. 48.
33. NENCKI. Ueber die Harnfarbstoffe und über die Pankreasverdauung. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1874. Bd 7. Pag. 1593.
34. NEUBERG. Ueber Amyloïd. Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. 1904. Pag. 19.
35. PAULY. Ueber Histidin. Zeitschrift für physiol. Chemie. 1904. Bd 42. Pag. 149.
36. SCHULZ. Der Eiweisskörper der Hämoglobins. Ibidem. 1898. Bd 24. Pag. 449.
37. SCHULZ. Eiweisschemie. 1907.
38. SCHULZ und DITTHORN. Ein neuer Amidozucker als Spaltungsprodukt des Glykoproteïds. Zeitschr. für physiol. Chemie. 1900. Bd 29. Pag. 373.
39. STENDEL. Ueber den Nachweis von Amidozuckern. Ibidem. 1901. Bd. 33. Pag. 223.
40. STENDEL. Zum Nachweis der Glycosaminen. Ibid. 1902. Bd 34. Pag. 353.

HOOFDSTUK II.

Fermenten.

Overal in de natuur, waar we leven kunnen ontwaren, zien we, dat dit op de een of andere wijze met fermentatieve processen verbonden is. Het dierlijk zoowel als plantaardig organisme assimileert de hem geboden voedingsstoffen, bereidt er de bouwstoffen van zijn weefsels en de energiedragers voor zijne levensverrichtingen uit, en kan dit niet anders doen dan langs fermentatieven weg. Bij het hooger dier is het 't maagdarmkanaal, waar deze processen zich afspelen, zoodat de physiologie hiervan nagenoeg geheel samenvalt met de fermentleer, die in de laatste jaren tot een afzonderlijke tak van wetenschap is geworden.

Maar ook buiten dit gebied zijn er verschillende terreinen, waar de kennis der fermentwerking van

onschatbare waarde is. Dat is allereerst de mikrobiologie, die ons, voorzoover 't den darm betreft, later nog zal bezighouden. De biochemie der mikroörganismen brengt ons in aanraking met ontelbare omzettingen, wier wezen voor 't grootste gedeelte nog onbekend is. Zeker is het echter, dat ook daaronder zich talrijke fermentatieve processen bevinden, waarvan tot nu toe slechts enkele als zoodanig zijn herkend. Ik herinner hier o. a. aan de *gisting* der koolhydraten, die voor de diagnostiek der vertegenwoordigers uit de groote groep der Typhus-Enteritis-Coli-bakteriën van zoo groot gewicht is; dan aan de gelatinevervloeiing door talrijke bakteriën, waaronder enkele pathogene, zooals Cholera, welke werking aan een *proteolytisch* ferment toegeschreven moet worden; eindelijk moeten ook sommige bakteriën een *lipolytisch* ferment bezitten, daar ze vetten voor den opbouw van hun protoplasma noodig hebben, dit zijn vooral de zuurvaste bacillen.

Ook het groote gebied der wetenschap, die zich bezighoudt met het verweer van hooger georganiseerde wezens tegen de mikroben, begint meer en meer in het teeken der fermentleer te staan. De cytolysinen en bakteriolysinen, gesecerneerd door 't organisme als

reaktie op ingespoten cellen of bakteriën, stellen het steeds in de cirkulatie aanwezige ferment, door EHRLICH Complement, door BUCHNER Alexine genoemd, in staat, zijn werking tot verdediging van het organisme uit te oefenen, door dit aan de soortvreemde cellen te binden.

Om dus de darmwerking en de processen, die zich daarbij afspelen, goed te begrijpen, is het, zooals nu wel duidelijk is, onontbeerlijk datgene, wat er van de fermenten bekend is, in hoofdzaken te kennen.

Allereerst doet zich nu de vraag voor, wat we eigenlijk onder een ferment te verstaan hebben. Oorspronkelijk verstond men onder fermentatio niets anders, dan een ontledingsproces onder gasontwikkeling, dus vrijwel datgene, wat men later gisting noemde. Toen men deze door LAVOISIERS onderzoekingen beter had leeren kennen, kregen ook analoge processen, zooals de splitsing van amygdaline in suiker en blauwzuur, de omzetting van zetmeel in suiker, dezelfde benaming. Toen daarna PASTEUR voor talrijke fermentatieprocessen aantoonde, dat ze veroorzaakt worden door levende cellen, noemde men de bewerkers hiervan „*gevormde*" of „georganizeerde" fermenten in tegenstelling met

pepsine, diastase enz., die zonder kontakt met levende cellen hunne werking uitoefenden en „ongevormde” fermenten of later volgens KÜHNE *enzymen* genoemd werden.

Langen tijd heeft men de werking der gevormde fermenten onafscheidelijk verbonden geacht aan de levende cel en juist in de vitale kracht een essentiëel verschil gezien tusschen beide fermentgroepen; de fermentatie der eerste soort was niet anders dan de stofwisseling der eencelligen. Dit is echter gebleken onjuist te zijn, beide processen gaan niet geheel parallel; na den dood van een gistcel door blauwzuur b. v. blijft de gisting nog eenigen tijd doorgaan, anderzijds blijft bac. amylobakter na koken met glykose nog eenigen tijd leven, zonder dat de gisting doorgaat. Afdoende is deze onsamenhorigheid bewezen door BUCHNER, wien het gelukte de enzymen der gistcellen en die der melkzuur- en azijnzuurgisting te scheiden van de levende cellen en toch onverzwakt in hunne werking te behouden. Zoo is nu alle reden, om deze door hem met den naam *zymazen* aangeduide fermenten principiëel te onderscheiden van de gewone enzymen, vervallen.

Een scherpe definitie te geven, van wat we onder

fermenten hebben te verstaan, is bij de groote verscheidenheid van werkingen en vooral door de vele gapingen in onze kennis omtrent de meeste levensprocessen, niet wel mogelijk. We kunnen slechts enkele eigenschappen opnoemen, die aan alle gemeen zijn en karakteristiek voor het type.

1⁰. Het ferment is het produkt eener levende cel, daaraan min of meer vast verbonden, maar toch zoo, dat het niet met het levensproces der cel als zoodanig één is. De poging van BREDIG om de „Sols" als anorganische fermenten tot deze te rekenen, mag tenminste wel als mislukt beschouwd worden.

2⁰. Het ferment werkt in zeer kleine hoeveelheden. Zoo splitst volgens LUCIANI het amylopsine uit de pankreas in 1 minuut 40000 gewichtsdeelen amylum. Door de meeste onderzoekers wordt hierbij gevoegd, dat het bij het proces onveranderd blijft; men bedenke echter wel, dat op den duur het ferment zwakker wordt gedurende zijn werking en eindelijk verdwijnt, al is dit dan niet in evenredigheid met het verrichte werk.

3⁰. Het ferment werkt alleen in waterige oplossing.

4⁰. Het werkt specifiek, d. w. z. het grijpt alleen stoffen aan van zeer bepaalde struktureele en stereo-

chemische konfiguratie en dat wel steeds op specifieke wijze op een bepaalde plaats.

5⁰. De omzettingen zijn zeer intens, zooals o. a. 't onder 2⁰ genoemde voorbeeld bewijst.

6⁰. De chemische processen, die ze veroorzaken, zijn steeds dezulke, die ook vanzelf, zij het dan ook uiterst langzaam, aldus kunnen verloopen. OSTWALD was de eerste, die hierop heeft gewezen en daardoor aan de fermenten in de door hem onderzochte katalysatoren analogiën heeft gegeven. Ze onderscheiden zich van deze echter zeer wezenlijk door hunne strenge specificiteit.

Behalve deze voor de groep karakteristieke eigenschappen zullen we thans nog de voornaamste hunner verdere physische en chemische eigenschappen opnoemen.

1. De fermenten zijn in opgelosten toestand zeer labiel, ze vertoonen hunne werking hoofdzakelijk tusschen 35° en 45°, bij 0° zijn ze onwerkzaam, bij ± 70° worden ze zonder uitzondering voorgoed onwerkzaam gemaakt. In drogen toestand zijn zij daarentegen zeer stabiel; verscheidene kunnen dan tot ver over 100° verhit worden, zonder hunne werking te verliezen.

2. Alkohol en verschillende zouten kunnen de meeste fermenten uit hunne oplossing neerslaan. Deze reaktie is reversibel bij de zouten, irreversibel bij alkohol.

3. Door alkaliën en zuren in sterke koncentratie worden ze vernietigd.

4. In 't algemeen zijn ze ongevoelig voor de meeste protoplasmavergiften, in tegenstelling met de weefselcellen en bakteriën.

5. Van de chemische konstitutie der fermenten is nog uiterst weinig bekend. De oudere onderzoekers zien ze zonder meer aan voor albuminoïde stoffen. In lateren tijd heeft men begrepen, dat deze steeds met sterk verontreinigde fermenten gewerkt hebben, en meende men, dat de eiwiteigenschappen alleen van de verontreinigende stoffen afkomstig waren. Voor pepsine en invertase schijnt dit inderdaad juist te zijn; tenminste men heeft na zeer zorgvuldig reinigen goed werkzame stoffen verkregen, die geen eiwitreakties meer vertoonden. Voor andere fermenten is dit nog niet gelukt; integendeel schijnt in sommige gevallen, b.v. bij de diastase en het trypsine de fermentwerking aan een eiwitachtig lichaam gebonden te zijn.

Evenwel wil ik hierbij even herinneren aan hetgeen

in het vorige hoofdstuk is gezegd over de eiwitreakties, n.l. dat deze geen algemeene reakties zijn, maar gebonden aan de aanwezigheid van bepaalde aminozuren in het molekuul; zoo is Millon's reaktie alleen positief bij aanwezigheid van Tyrosine, enz. Afwezigheid al dezer reakties sluit dus volstrekt niet uit, dat we met eiwitachtige lichamen te doen hebben. Wanneer bet dan ook mocht blijken waar te zijn, dat zuivere diastase en trypsine eiwitten zijn, dan is het zeer waarschijnlijk, dat ook andere fermenten, die geen eiwitreakties vertoonen, toch evenals de eiwitten gebouwd zijn, alleen zonder medewerking van die aminozuren, welke de dragers der z. g. specifieke eiwitreakties zijn.

De voornaamste eigenschap van het ferment, waardoor het alleen als zoodanig gekarakteriseerd kan worden, is natuurlijk zijne werking. Zooals we reeds gezien hebben is deze werking specifiek, d. w. z. slechts een kleine groep van chemisch naverwante stoffen worden door eenzelfde ferment aangetast; daarbij is de wijze der inwerking dezelfde, zoodat ook de eindprodukten specifiek zijn. Aan beide specifieke funkties beantwoordt een bepaalde groep in het fermentmolekuul, de bindings- en de werkende groep. De laatste verdwijnt bij ver-

hitting, de eerste blijft behouden, fixeert het molekuul op het substraat en maakt dus de werking van een nieuw toegevoegd ferment onmogelijk.

Tenslotte doet, zooals we reeds zagen, de fermentwerking een chemisch proces tot stand komen, dat ook normaliter, zij 't dan uiterst langzaam, op dezelfde wijze verloopen kan.

De fermentwerkingen zijn al dadelijk in drie groote groepen te scheiden, de hydrolytische, de oxydatieve en de synthetische. Alleen de eerste zullen we hier nader bespreken, daar deze voor de physiologie van het spijsverteringsstelsel van belang zijn. De hydrolytische splitsing van koolhydraten, glykosiden, vetten en eiwitten kan, zooals we in het vorige hoofdstuk reeds bespraken, door de werking van zuren en alkaliën worden verkregen; daarbij is echter van specificiteit absoluut geen sprake. Geheel anders is dit bij de fermenten. Nemen we een voorbeeld: diastase is het ferment, dat amylum splitst in maltose, isomaltose en dextrine, verder gaat de werking niet, terwijl het bovendien onwerkzaam is tegenover alle andere polysachariden; wanneer men daarentegen zuren of alkaliën op amylum laat inwerken, dan gaat de reaktie door en er wordt direkt *d*-Glukose gevormd.

Naar analogie van de werking van zuren en alkaliën hebben we ook hier te doen met een aangrijpen in de aetherbinding, waar de verschillende lagere koolhydraten tot hoogere zijn verbonden; onder invoering van H_2O wordt de aether in twee alkoholen gesplitst. Het bijzondere is nu, dat alleen een bepaalde aetherfunktie in het amylummolekuul door de diastase wordt aangegrepen en de overige, die dit molekuul als polysacharide moet bezitten, onaangetast blijven. FISCHER is het weer geweest, die deze verhoudingen nader heeft bestudeerd.

Hij heeft met gunstig resultaat de stereochemische verhoudingen op de verklaring der fermentwerkingen toegepast. Hij werkte met twee enzymen, dat van het gistinfuus en het emulsine en liet deze inwerken op de methylaethers der verschillende suikers. Allereerst zag hij alleen werking op de glykosiden van de hexosen der „*d*"-reeks. Maar bovendien kon hij uit deze suikers twee stereo-isomere rijen glykosiden bereiden, die hij α- en β-reeks noemde, en konstateerde nu het merkwaardige feit, dat de α-Glykosiden alleen door het gistenzyme, de β-Glykosiden alleen door het emulsine werden gesplitst. Deze en andere waarnemingen hebben

tot de opvatting geleid, dat een ferment een bepaalde stereometrische atoomgroep aantast, dat het dus wel molekulen van verschillende struktuur kan splitsen, mits deze specifieke atoomgroep in dat molekuul aanwezig is.

Deze ervaringen zijn ook van groot gewicht voor de fermentatie der eiwitten; een bepaald proteolytisch ferment, zooals het pepsine, kan bijna alle hoogere eiwitten aantasten en tot albumosen en peptonen splitsen, slechts enkele zijn uitgezonderd. Bij de oude specificiteitsopvatting gaf dit groote moeilijkheid; naar analogie van het hierboven besprokene wordt de zaak zeer eenvoudig; al deze eiwitten bezitten de zuuramidgroep in een bepaalde stereochemische konfiguratie. Bij de bespreking der proteolytische fermenten komen wij nog nader hierop terug. Deze verklaring kan natuurlijk niet gelden voor de immuunlichamen; bij deze geldt de specificiteit nog tusschen zoo naverwante stoffen, dat een verschil in stereochemische konfiguratie met onze tegenwoordige hulpmiddelen onmogelijk is waar te nemen. 't Is toch o. a. overbekend, dat de praecipitatiereaktie een oneindig veel scherpere onderscheiding van dierlijke eiwitten mogelijk maakt, dan de chemische reakties. Bij de pogingen ter verklaring echter

tasten we voorloopig nog volkomen in het duister.

Behalve de specifieke atoomgroep heeft het ferment voor zijne werking nog andere faktoren noodig. Allereerst werkt het slechts tusschen bepaalde temperatuurgrenzen, met een temperatuuroptimum, dat voor de meeste fermenten omstreeks 40° ligt. Dan is de werking zeer gevoelig voor de reaktie van het medium. Pepsine heeft b.v. voor zijne werking een zure reaktie noodig; in een neutraal medium werkt het niet, alkali vernietigt het vrij spoedig. Een ander proteolytisch ferment van den darm, het trypsine, daarentegen, schijnt bij zwak-alkalische reaktie het best te werken, hoewel het niet erg gevoelig is zelfs voor zwak-zure reaktie.

De reden hiervan is vermoedelijk de volgende: de eiwitmolekulen, die in de maag komen, diffundeeren niet; wil het pepsine nu op het groote eiwitmolekuul inwerken, dan moeten deze wederzijds kunnen diffundeeren; dit nu wordt door het HCl en ook door andere zuren bewerkt. In den darm zijn de verhoudingen anders; de eiwitmolekulen, die daar aankomen, zijn kleiner en wel degelijk diffusibel, de reaktie is dus van minder belang, dat het alkali de reaktie bevordert, komt daardoor, dat het 't trypsine sterk wateraantrekkend maakt,

't opgenomen water kan dit dan voor de hydrolytische splitsing gebruiken.

Ten slotte hebben we nog een zeer belangrijk verschijnsel te bespreken, dat bij verscheidene darmfermenten van groot gewicht is, n.l. de aktivatie. Het ferment, zooals het door de kliercellen wordt afgescheiden, is n.l. onwerkzaam gebleken, het is een labiele stof met van het eigenlijk ferment afwijkende eigenschappen, die door verschillende reagentiën in het werkzame ferment wordt omgezet, m. a.w. geaktiveerd wordt. De stoffen, die deze aktivatie veroorzaken, zijn verschillend; zoo doen verdunde zuren, waaronder H Cl het snelst werkt, het pepsinogeen in pepsine overgaan; ook op andere profermenten werken verschillende zuren aktiveerend. Er zijn nog enkele zouten, die soms aktiveerend werken, waaronder een gewichtige plaats innemen de galzure zouten, verder het enterokinase uit den darm, dat het pankreastrypsine aktiveert.

De fermentwerking kan dus zoowel zeer eenvoudige, als zeer gekompliceerde verhoudingen aannemen; in het algemeen kunnen we van een bepaalden cyclus spreken, waarin de fermenten worden afgescheiden,

die dan min of meer ingewikkeld kan zijn. Er gaat van het perifere zenuwstelsel een prikkel uit, meestal is dit een prikkel direkt op het slijmvlies uitgeoefend, soms een gezichts- of reukprikkel; deze prikkel gaat langs het centrale zenuwstelsel of langs meer perifeer gelegen sympatische gangliën en bereikt de klier, die dan het ferment kan secerneeren. In sommige gevallen wordt het proferment gesecerneerd en daarnaast door andere cellen de aktiveerende stof, b. v. in de maag pepsinogeen en zoutzuur; het ferment wordt dan geaktiveerd en kan zijn werking uitoefenen. 't Meest ingewikkeld wordt deze cyclus voor het trypsine, zooals we later zullen zien.

Niet alleen voor de physiologie, maar ook voor de pathologie is deze kwestie van groot belang. Elke stoornis op eenige plaats van den cyclus verhindert de normale fermentwerkzaamheid. Nemen we enkele voorbeelden: psychische depressies of exaltaties werken duidelijk in op het begin van den cyclus, een subjectief symptoom daarvan is het gebrek aan eetlust; een gevolg is gestoorde fermentafscheiding en dus slechte digestie. Zoo kan bij verschillende pathologische toestanden het zoutzuur uit de maag ver-

dwenen zijn, de pepsine-aktiveering blijft uit en het gevolg is weer verminderde digestie. Van te meer belang is dit, daar er, zooals we later nog uitvoerig zullen moeten bespreken, een wisselwerking bestaat tusschen de darmfermenten en de obligate en fakultatieve darmflora; niet alleen dat door slechte fermentwerking de voeding lijdt, ook de bakterie-verhouding in den darm wordt ten nadeele van het individu gewijzigd.

Het spreekt vanzelf, dat de fermenten van uit den darm, zij 't dan ook in kleine hoeveelheden, geregeld in de bloedbaan overgaan. Toch heeft er geen orgaan-oplossing plaats, zooals men zou verwachten; de oorzaak hiervan is, dat het organisme evenals tegen alle mogelijke heterogene en schadelijke stoffen ook tegen zijn eigen fermenten antilichamen vormt. Over deze kwestie zijn in den laatsten tijd een reeks onderzoekingen in het laboratorium van Strümpell verricht. Wanneer men een stukje pankreas, na 't met darmsap geaktiveerd te hebben, op een serumplaat legt, dan vreet 't dit vrij gauw aan. Heeft men echter te voren in dit gestold serum een normaal serum laten diffundeeren, dan heeft de reaktie veel trager plaats. Mandelbaum kreeg analoge resultaten met melkagar. Zoodra nu

trypsine in verhoogde mate in de bloedbaan overgaat, neemt ook het antitrypsine-gehalte van het bloedserum toe. Experimenteel is dit op tweeërlei wijze aangetoond: ten eerste door direkte inspuiting van trypsine in de bloedbaan, en ten tweede door onderbinding van den ductus pancreaticus, waarbij de trypsine langs de bloedbaan in den darm overgaat, dus ook in sterkere mate daarin voorkomt. In beide gevallen nu heeft men op bovenbeschreven wijze vermeerdering van het antitryptisch vermogen van het serum waargenomen. Ook voor de pathologie is deze kwestie van groot belang. Bij verval van pankreasweefsel, zooals bij enkele vormen van diabetes en bij de meeste pankreas-aandoeningen, zal 't antitryptisch vermogen verhoogd moeten zijn [1]).

Van belang is vooral, dat de leukocyten een tryptisch ferment bevatten, dat zooals door de antifermenten is aangetoond identisch is met het pankreastrypsine. Bij ziekten, waarbij een sterk leukocytenverval plaats heeft, zal dus alweer het antitryptisch vermogen verhoogd

1) Gewoonlijk vindt men bij diabetes echter het antitryptisch vermogen verminderd (Zie o. a. Marcus. l. c. pag. 90), waaruit men mag besluiten, dat bij diabetes doorgaans geen verval van pankreasweefsel plaats heeft.

moeten zijn. Inderdaad heeft men dit kunnen aantoonen bij leukaemie, chronische pyaemie en gedurende de zwangerschap.

Eindelijk heeft bij maligne tumoren een zeer sterk verval plaats van cellen, rijk aan een tryptisch ferment; we vinden dan ook inderdaad in zulke gevallen 't antitryptisch vermogen verhoogd. 't Schijnt zelfs zoo geregeld voor te komen, dat men bij negatief resultaat ook den malignen tumor kan uitsluiten; natuurlijk valt er bij positief resultaat nog met te veel andere mogelijkheden te rekenen, om daaruit eenige gevolgtrekking te kunnen maken.

In 't voorgaande hebben we zoo kort mogelijk datgene weergegeven, wat sedert de nieuwste onderzoekingen over de fermentleer direkt of indirekt voor de algemeene kennis der darmfermenten van belang is. Thans zullen we dan nog de fermenten zelf met hunne eigenschappen afzonderlijk bespreken.

De fermenten in het algemeen worden verdeeld naar hun substraat. Zoo kennen we proteolytische, sacharificeerende, lipolytische, glycosidsplitsende, glycolytische en lebfermenten. In den darm komen alleen vertegen-

woordigers voor van de sacharificeerende, de lipolytische en proteolytische fermenten en een lebferment.

a. Sacharificeerende darmfermenten. Met het voedsel komt vooral amylum, maar toch ook disachariden, n. l. sacharose en laktose, in het maagdarmkanaal. Voor al deze stoffen bevat het maagdarmsap fermenten. Van deze zijn het meest bekend en het nauwkeurigst onderzocht de *amylolytische* fermenten of *diastasen,* n. l. de speekseldiastase of *ptyaline*, de pankreasdiastase of *amylopsine* en de dunne-darmdiastase. Ze splitsen het amylum in $\pm$ 80 % maltose en $\pm$ 20 % dextrine, soms isomaltose. De pankreasdiastase wordt waarschijnlijk als zymogeen gesecerneerd, de aktivatie is nog onbekend; de andere diastasen komen aktief uit de kliercellen. De pankreasdiastase werkt verreweg 't sterkste.

Naast de diastasen bevatten zoowel 't speeksel, als het pankreassap en waarschijnlijk ook het darmsap steeds geringe hoeveelheden *maltase,* zoodat de ontstane maltose direkt in twee molekulen glykose gesplitst kan worden. *Invertase* is daarentegen noch in het speeksel, noch in het pankreas ooit gevonden; in het bovenste gedeelte van den darm komt het echter geregeld voor, zoodat 't waarschijnlijk in den darm zelf

gesecerneerd wordt. Of in het dierlijk organisme *laktase* voorkomt, wordt door de verschillende onderzoekers verschillend opgegeven; de meesten hebben 't nooit gevonden.

Alle overige koolhydraatsplitsingen, die zich in den darm afspelen, moeten we toeschrijven aan de werking der mikroben.

b. Lipolytische darmfermenten.

Behalve de reeds lang bekende vetsplitsende werking van het pankreassap, is er in den laatsten tijd ook in de maag een lipolytisch ferment gevonden. Dit is een zeer labiel enzym, dat in het pylorusgedeelte der maag wordt afgescheiden; de werking wordt door pepsine-zoutzuur sterk geremd.

De pankreas*lipase* of *steapsine* werkt 't best in zwak alkalische omgeving. Zijne werking wordt zeer verhoogd door de galzure zouten; volgens LUCIANI gaat de vetsplitsing onder dien invloed 20-maal zoo snel.

De vetten worden in de esterfunktie aangegrepen, zoodat er glycerine en vetzuren ontstaan. Deze laatste vormen met het aanwezige alkali zouten, de zeepen, die het vermogen bezitten de vetten te emulgeeren, waardoor ze veel gemakkelijker worden aangegrepen.

c. Proteolytische darmfermenten.

De proteolytische fermenten zijn in het organisme het meest verspreid en hebben behalve voor de voedingsleer ook een zeer groote beteekenis voor de infektieleer en de speciëele pathologie. Tot de proteolytische fermenten behooren, behalve die uit den darm, allereerst de leukocytenfermenten, tryptische fermenten, die, zooals we reeds bespraken, identiek zijn met het pankreastrypsine. Verder behooren ertoe sommige bakteriefermenten, tumorfermenten en de immuunstoffen, d. w. z. de verschillende cytolytische fermenten; er bestaat zelfs groote waarschijnlijkheid, dat ook de andere reaktieve antistoffen hiertoe gerekend moeten worden. Ten slotte behooren hiertoe ook nog de autolytische fermenten. Wanneer we steriel serum oud laten worden, steriele organen laten staan, kulturen langen tijd aan zichzelf overlaten, dan treedt in al deze gevallen autolyse op: het serumeiwit wordt voor een deel ontleed, de reaktie wordt zuur; de organen gaan vervloeien; de oude kulturen sterven af door hun eigen stofwisselingsprodukten. De autolyse in kulturen heeft verschillend snel plaats; pestbacillen b.v. vertoonen 't reeds binnen 24 uur, zuurvaste staafjes

kunnen maanden op denzelfden voedingsbodem groeien zonder een spoor van autolyse te vertoonen; men kan de reaktie versnellen door kultuur bij lichaamstemperatuur in physiologisch zout; gewoonlijk begint deze dan al na 2 $\times$ 24 uur.

Er is nog een tweede feit, waardoor de proteolytische fermenten een bijzondere plaats innemen, dat is n. l. hun zeer verschillende specificiteit. Terwijl sommige, zooals de darmfermenten, en die van tumoren en bakteriën, de meeste eiwitten kunnen afbreken, zijn er andere, die slechts op één bepaalde eiwitstof hunne werking uitoefenen, dit zijn de autolytische fermenten en de immuunlichamen. De eerste worden polytroop, de laatste monotroop genoemd.

In den darm komen drie proteolytische fermenten voor, n. l. het *pepsine* in de maag, het *trypsine* in het pankreassap en het *erepsine* in het darmsap.

Het pepsine wordt, zooals we reeds bespraken, als pepsinogeen op psychische prikkels en op die van het maagslijmvlies gesecerneerd, tegelijk met zijn aktivator, het zoutzuur, zoodat we hier met een eenvoudigen cyclus te doen hebben. Het peptoniseert de hoogere eiwitten, dierlijke vlugger dan plantaardige. Achtereen-

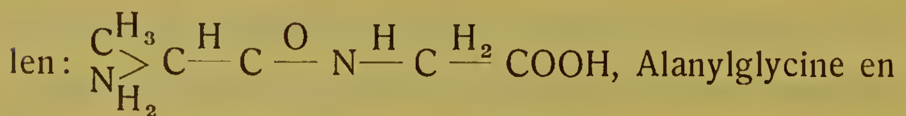
volgens ontstaat acidalbumine, daarna albumoze of propepton, eindelijk pepton. Van groot gewicht voor de pathologie is, dat behalve zoutzuur ook andere zuren als pepsinogeen-aktivatoren kunnen dienst doen; bij vermindering of geheel uitblijven der zoutzuursekretie kunnen zuren, zooals melkzuur, die bij abnorme gisting in de maag gevormd worden, de funktie van het zoutzuur overnemen.

De sekretie van het trypsine vertoont een veel ingewikkelder cyclus. Op zenuwprikkeling wordt eenigen tijd na den maaltijd in den begindarm prosekretine afgescheiden, dat door het HCl geaktiveerd wordt en langs de bloedbaan in het pankreas gekomen, dit tot sekretie aanzet. Er wordt dan trypsinogeen afgescheiden, dat door de in den dunnen darm aanwezige enterokinase wordt geaktiveerd. Pas daarna kan het zijne werking uitoefenen. Deze is een zeer intenze; niet alleen worden de hoogere eiwitten, voorzoover ze nog in den darm komen, in albumozen en peptonen gesplitst, zooals dit het pepsine ook vermag te doen, maar bovendien worden de peptonen verder gesplitst in mono- en diaminozuren, hoofdzakelijk dezelfde, die we in het vorige hoofdstuk reeds als splitsingsprodukten der eiwitten hebben

leeren kennen. Ammoniak, glykokol, alanine, leucine, asparaginezuur, glutaminezuur, lysine, kadaverine, arginine en histidine zijn alle nu en dan gevonden.

Het erepsine in den dunnen darm eindelijk kan de hoogere eiwitten niet splitsen; het grijpt alleen de peptonen aan en splitst ze in de bovengenoemde bouwsteenen.

Deze fermenten nu grijpen het eiwitmolekuul aan in de zuuramidgroep, zooals FISCHER heeft aangetoond. Deze onderzoeker heeft namelijk stoffen synthetisch samengesteld, die chemisch en physisch peptoneigenschappen vertoonden, de polypeptiden; hij ging daarbij uit van monoaminozuren, vooral glykokol, en verbond deze door bepaalde kunstgrepen op amidachtige wijze met elkaar; zoo koppelde hij 8, 9, 10 en meer molekulen aaneen. Door trypsine werden ze dan weer in die gevormde zuuramidegroep aangegrepen. Hierbij heeft hij nog een heel merkwaardige ontdekking gedaan: hij kon alanine en glykokol op twee wijzen koppelen:





en zag nu, dat het eerste door pankreassap zeer snel ontleed werd, terwijl het tweede onveranderd bleef. De vroeger genoemde konfiguratietheorie geeft hier geen voldoende verklaring. Er moet dus in 't molekuul iets eigenaardigs zijn, waardoor het plotseling onaantastbaar wordt. In de natuur kunnen door intramolekulaire atoomverschuiving twee dergelijke stoffen in elkaar overgaan, wat natuurlijk voor 't organisme van groot belang kan zijn. Is b.v. een der komponenten kadaverine en is dit op onaangrijpbare wijze aan een anderen komponent gebonden, dan zou door een analoge atoomverschuiving het molekuul aantastbaar kunnen worden, en uiteengevallen een zeer ernstig vergif in de cirkulatie brengen.

d. Het *lebferment* of *chymosine.* We kennen er in het maagdarmkanaal twee. Het eene bevindt zich in de maag en is hoogst waarschijnlijk identiek met het pepsine, dat dan twee werkzame groepen moet bevatten, de dragers der leb- en der proteolytische werking. Het wordt als inaktief lebzymogeen gesecerneerd en door zuren, dus o. a. zoutzuur, geaktiveerd.

Het tweede bevindt zich in het pankreassap.

Eindelijk rest ons nog iets te zeggen over de eind-

produkten der fermentwerking. Het zijn alle eenvoudige, gemakkelijk diffundeerende stoffen. In het volgende hoofdstuk zullen we de resorptie dezer stoffen bespreken; dan ook zullen we zien, dat het organisme langs synthetischen weg er datgene uit opbouwt, wat het noodig heeft. Gedeeltelijk geschiedt dit waarschijnlijk reeds in den darmwand zelf, maar toch zeker niet geheel. Een deel dezer stoffen komt dus in de cirkulatie en al zijn de meeste onschadelijk, toch kunnen er nu en dan giftige en zelfs zeer giftige onder voorkomen.

Voor de produkten der koolhydraatsplitsing geldt dit niet. Munk echter heeft aangetoond, dat een deel der produkten uit het vet, n. l. de vetzure zouten, rechtstreeks in de cirkulatie gebracht, vrij sterke giftige werking uitoefenen. In nog hooger mate geldt dit voor enkele leden uit de groote groep der eindprodukten van de eiwitafbraak. De gewone, eenvoudige aminozuren zijn wel onschadelijk, maar juist onder de splitsingsprodukten tusschen deze en de peptonen zijn er enkele, zooals 't kadaverine e. a., die buitengewoon giftig zijn. Zoolang deze zich in den darm bevinden, zijn ze onschadelijk, vooral daar ze meestal direkt na hun ontstaan weer verder gesplitst worden; komen ze echter

in de cirkulatie, dan kunnen ze vooral op de gevoelige cellen zeer nadeelige werking uitoefenen. Ditzelfde geldt natuurlijk ook bij de autolyse, ook daarbij kunnen giftige produkten gevormd worden; bij verval van leukocyten is dit van geen belang, daar het tryptisch ferment dezer cellen lang genoeg nawerkt, om het molekuul in onschadelijke komponenten te splitsen. Bij 't verval van zeer gevoelige cellen spelen deze produkten echter wel degelijk een zeer schadelijke rol.

LITTERATUUR.[1])

1. ABDERHALDEN. Die neuen Ergebnisse der physiologischen Chemie. 1908.
2. ABDERHALDEN und DEETJEN. Ueber den Abbau einiger Polypeptide durch die Blutkörperchen. Zeitschr. für physiol. Chemie. 1907. Bd. 51. Pag. 334.
3. ABDERHALDEN und GIGON. Zur Kenntnis des Verlaufes der fermentativen Polypeptidspaltung. Ibid. 1907. Bd. 53. Pag. 251.
4. ABDERHALDEN und MICHAELIS. Der Verlauf der fermentativen Fettspaltung. Ibid. 1907. Bd. 52. Pag. 326.
5. ABDERHALDEN und REINBOLD. Der Abbau des Edestins durch Pankreassaft. Ibid. 1905. Bd. 46. Pag. 158.
6. BAYLISS. Jubiläumsband zur Feier Pawlows. 1906.
7. BAYLISS and STARLING. On the relation of enterokinase to trypsin. Journal of Physiology. 1905. Vol. 32. Pag. 128.
   Die chemische Koordination der Funktionen des Körpers. Ergebnisse der Physiologie. Bd. V. 1906. Pag. 664.
8. BUCHNER und HAHN. Zymasegährung. 1903.
9. J. COHNHEIM. Zur Kenntniss der zuckerbildenden Fermente. Virchow's Archiv. 1863. Bd. 28. Pag. 241.
10. O. COHNHEIM. Die Umwandlung des Eiweisses durch die Darmwand. Zeitschrift für physiologische Chemie. 1901. Bd. 33. Pag. 451.

---

1) Zie de noot op pag. 58.

11. O. COHNHEIM. Mitteilungen über das Erepsin. Ibidem. 1902. Bd. 35. Pag. 134.
12. O. COHNHEIM. Trypsin und Erepsin. Ibidem. 1902. Bd. 36. Pag. 13.
13. O. COHNHEIM. Die Kohlehydratverbrennung in den Muskeln. Ibid. 1903. Bd. 39. Pag. 336.
14. O. COHNHEIM. Zur Spaltung des Nahrungseiweisses in dem Darm. I. Ibidem. 1906. Bd. 49. Pag. 64. en II. Ibid. 1907. Bd. 51. Pag. 415.
15. O. COHNHEIM. Beobachtungen über Magenverdauung. Münchener medic. Wochenschrift. 1907. Pag. 2581.
16. CONNSTEIN und MICHAELIS. Mitteilungen über die lipolytische Function des Blutes. Pflüger's Archiv. Bd. 69. Pag. 76.
17. CONNSTEIN. Ueber fermentative Fettspaltung. Ergebnisse der Physiologie. 1904. Bd. III. Pag. 194.
18. CROFT HILL. Reversible Zymohydrolysis. Transact. of the Chem. Soc. 1898. (Referaat in het Centralblatt für Physiologie. 1898. Bd. 12. Pag. 570.)
19. ELLENBERGER und HOFMEISTER. Ueber die Verdauung. Archiv für (Anat. und) Physiologie. 1889. Pag. 137.
20. EMMERLING. Synthetische Wirkung der Hefemaltase. Berichte der deutschen chem. Gesellschaft. 1903. Bd. 34. Pag. 600 en 3810.
21. FISCHER. Bedeutung der Stereochemie für die Physiologie. Zeitschrift für physiol. Chemie. 1898. Bd. 26. Pag. 60.
22. FISCHER und ABDERHALDEN. Ueber die Verdauung einiger Eiweisskörper durch Pankreasfermente. Ibidem. 1903. Bd. 39. Pag. 81.
23. FISCHER und ABDERHALDEN. Ueber das Verhalten verschiedener Polypeptide gegen Pankreas- und Magensaft. Ibid. 1905. Bd. 46. Pag. 52, II 1907. Bd. 51. Pag. 264.

24. Gräfe. Ueber den Einfluss der Temperatur auf die Fermentwirkung. Archiv für Hygiene. 1907. Bd. 62. Pag. 216.
25. Hedin. Ueber Hemmung der tryptischen Verdauung. Zeitschr. für physiol. Chemie. 1907. Bd. 52. Pag. 412.
26. Hedin und Rowland. Untersuchungen über proteolytische Enzyme im Tierkörper. Ibidem. 1901. Bd. 32. Pag. 341 en 531.
27. Jacoby. Ueber fermentative Eiweissspaltung. Ibidem. 1903. Bd. 30. Pag. 149.
28. Jacoby. Ueber die Beziehungen der Leberveränderungen zur Autolyse. Ibidem. Bd. 30. Pag. 174.
29. Jach. Ueber Antitrypsingehalt des Blutserums. Münch. medic. Wochenschrift. 1909. Hft. 44. Pag. 2254.
30. W. Kühne. Erfahrungen und Bemerkungen über Enzyme und Fermente. Untersuchungen aus dem physiol. Institute. Heidelberg. 1878. Bd. 1. Pag. 291.
31. Kutscher. Ueber die Selbstgährung der Hefe. Zeitschr. für physiol. Chemie 1901. Bd. 32. Pag. 59 en 419.
32. Kutscher und Seemann. Zur Kenntniss der Verdauungsvorgänge im Dünndarm. Ibid. 1902. Bd. 34. Pag. 528.
33. Luciani. Physiologie des Menschen. Deutsche Uebersetzung. Bd. II. 1906.
34. Magnus. Zur Wirkungsweise der Lipase. Zeitschrift für physiol. Chemie. 1904. Bd. 42. Pag. 149.
35. Magnus. Die Wirkung synthetischer Gallensäure auf die pankreatische Fettspaltung. Ibidem. 1906. Bd.48. Pag. 376.
36. Mandelbaum. Zum Nachweiss proteolytischer Fermente und deren Antifermente. Münch. medic. Wochenschrift. 1909. Hft. 43. Pag. 2215.
37. Marcus. Studien über Diabetes. Zeitschrift für experim. Pathologie und Therapie. 1909. Bd. 6. Pag. 879.

38. MÜLLER und JOCHMANN. Zum Nachweiss proteolytischer Fermentwirkungen. Münch. medic. Wochenschrift. 1906. Pag. 1393.
Ueber proteolytische Fermentwirkungen der Leukocyten. Ibid. 1906. Pag. 1507 en 2002.
39. MUNK. Von der Resorption, Bildung und Ablagerung der Fette im Tierkörper. Virchow's Archiv. 1884. Bd. 95. Pag. 407.
40. MUNK. Ueber das Schicksal der Seifen im Tierkörper. Centralblatt für Physiologie. 1899. Bd. 13. Pag. 657.
41. NAUNYN. Diabetes Mellitus. Monografie in NOTHNAGEL'S Handbuch der speziellen Path. und Therap. Bd. VII. 2e druk. 1906.
42. NENCKI. Ueber die Pankreasverdauung. Berichte der deutschen chem. Gesellschaft. 1874. Bd. 7. Pag. 1593.
43. NENCKI. Ueber die Spaltung der Säureester der Fettreihe durch das Pankreas. Archiv für experim. Pathologie und Pharmacol. 1886. Bd. 20. Pag. 367.
44. NENCKI und SIEBER. Beiträge zur Kenntniss des Magensaftes und der chemischen Zusammensetzung der Enzyme. Zeitschrift für physiol. Chemie. 1901. Bd. 32. Pag. 291.
45. VON NOORDEN. Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. 4e druk. 1907.
46. OPPENHEIMER. Die Fermente und ihre Wirkungen. 2e druk. 1903.
47. PFLÜGER. Die Lehre von der Verdauung und Resorption der Fette. Pflüger's Archiv. 1900. Bd. 82. Pag. 303.
48. PFLÜGER. Untersuchungen über die in wasserlöslicher Form sich vollziehende Resorption der Fette. Ibidem. 1902. Bd. 88. Pag. 299.
49. PRETI. Beiträge zur Kenntniss der Autolyse. Zeitschr. für physiol. Chemie. 1907. Bd. 52. Pag. 485.

50. REID. Intestinal absorption of maltose. Journal of Physiology. 1901. Vol. 26. Pag. 427.
51. VOLHARD. Ueber Resorption und Fettspaltung im Magen Münch. medic. Wochenschrift. 1900. Pag. 141 en 194.
52. WEINLAND. Ueber die Laktase des Pankreas. Zeitschrift für Biologie. 1899. Bd. 38. Pag. 607.
53. ZUNTZ und USSOW. Ueber die Einwirkung der Galle auf die Verdauungsvorgänge. Archiv für Physiologie. 1900. Pag. 380.

HOOFDSTUK III.

Resorptie.

De resorptie der voedingsstoffen en hunne door de fermentatie verkregen afbraakprodukten is de tweede en zeker niet minst belangrijke funktie van het maag-darmkanaal. Daardoor worden de voor het leven en de werkzaamheid der organen onontbeerlijke bestanddeelen in het lichaamsvocht gebracht, daardoor echter ook kunnen schadelijke en giftige stoffen uit het darmkanaal in het milieu intérieur overgaan. De wijze, waarop dit geschiedt, verschilt naar den aard der onderscheidene stoffen. Toch is het mogelijk door de onderzoekingen der laatste jaren van HEIDENHAIN, COHNHEIM, HAMBURGER, REID, OVERTON e. a., zij 't dan ook nog niet ten volle, eenige algemeene wetten voor de resorptie op te stellen.

Wanneer we voorloopig afzien van den intercellulairen

weg, d. i. door de kitlaagjes, die de verschillende epitheelcellen scheiden, dan hebben we met een werkzaamheid van de levende cel te doen. De darm-epitheelcel wordt aan de eene zijde bespoeld door het lichaamsvocht, aan de andere zijde door de steeds in koncentratie en kwalitatieve samenstelling wisselende spijsbrij. Haar werk is het nu uit die spijsbrij de noodige voedingsstoffen te verzamelen en weer aan het lichaamsvocht af te geven. In hoeverre zij bij dit proces ook nog synthetisch te werk gaat, is tot nu toe door geen enkele waarneming met zekerheid uitgemaakt, al mogen dan verschillende verschijnselen zulk een werking waarschijnlijk maken. In elk geval interresseert ons op 't oogenblik alleen de bloote passage der voedingsstoffen. De groote vraag n. l., die het uitgangspunt vormt van de meeste onderzoekingen over dit onderwerp in de laatste twintig jaren, is, of deze passage met toepassing der ons bekende eenvoudige physische krachten verklaarbaar is, dan wel of we nog een afzonderlijke physiologische werkzaamheid van de cel moeten aannemen.

Laat ons dan allereerst eens zien, welke krachten hierbij in aanmerking kunnen komen. Twee gassen van verschillende samenstelling, met elkaar in kontakt

gebracht, gaan na korter of langer tijd in een volkomen homogeen mengsel over. 't Zelfde geldt voor twee verschillende waterige oplossingen, ja zelfs voor alle onderling in samenstelling verschillende vloeistoffen, mits de samenstellende elementen alle in elkaar oplosbaar zijn. Men noemt dit *diffusie*, voor waterige oplossing volgens FICK ook wel *hydrodiffusie*. Wanneer we de vloeistoffen scheiden door een doorlaatbare membraan, waarin alle in aanmerking komende stoffen oplosbaar zijn, dan hebben dezelfde verschijnselen plaats, alleen de snelheid der diffusie is verminderd.

Op plantaardige en dierlijke membranen zijn deze verschijnselen echter niet zonder meer van toepassing. We hebben daarbij nog met de z. g. *osmotische* verschijnselen rekening te houden, zooals die het eerst door DUTROCHET zijn waargenomen en later door PFEFFER en DE VRIES voor plantencellen, door HAMBURGER voor dierlijke cellen nauwkeuriger onderzocht. Het is hier niet de plaats om op de osmotische kracht en haar verschillende wetten nader in te gaan, alleen van gewicht voor ons is, dat bij verschil van koncentratie door de celmembraan heen een vloeistofstroom ontstaat van de plaats van lagere naar die van hoogere

koncentratie. Oorspronkelijk nu meende men — en in den laatsten tijd is deze meening weer opgedoken, om daaruit de betrekkelijke steriliteit van den darminhoud te verklaren [1]) — dat het geheele resorptieproces niets anders was, dan een kombinatie van diffusie en osmose; de voedingsstoffen, voor zoover ze in water opgelost zijn, zouden met den waterstroom, door de osmotische spanning veroorzaakt, in de cel diffundeeren. Afgezien nog van het vage dezer verklaring, zijn er door HEIDENHAIN en later nog scherper door COHNHEIM enkele nauwkeurig waargenomen feiten aangevoerd, die geheel tegen een dergelijke verklaringswijze strijden.

Reeds VOIT en BAUER zagen, dat het eigen serum door een hond in zijn darmkanaal geresorbeerd wordt; dit feit, door HEIDENHAIN en REID bevestigd, bewijst, dat resorptie plaats heeft ook zonder osmotisch drukverschil.

Verder heeft HEIDENHAIN aangetoond, dat sterke zoutoplossingen als zoodanig geresorbeerd worden, dus tegen de osmotische wetten in. HÖBER heeft getracht

---

1) HOLZINGER, zie III. Hoofdstuk 5.

deze waarneming volgens de wetten der diffusie en osmose te verklaren, en wel als volgt: Aanvankelijk diffundeert het keukenzout uit de sterk gekoncentreerde oplossing in de cel, totdat de koncentratie aan beide zijden der celmembraan gelijk is; daar de cel nog andere zouten bevat, is de osmotische kracht daarna in de cel dus hooger dan daarbuiten, er zal volgens de osmotische wetten een vloeistofstroom in de richting van den celinhoud ontstaan, totdat de osmotische druk weer gelijk is. Dan is de keukenzoutkoncentratie buiten de cel weer grooter geworden, 't zal diffundeeren en zoo ad infinitum. Behalve het zeer gewrongene dezer voorstelling, waarbij men moet aannemen, dat de celwand het eene oogenblik eenvoudig als diffusiemembraan, een volgend oogenblik volgens osmotische wetten werkt, is volgens deze verklaring de groote snelheid der resorptie geheel onbegrijpelijk. Buitendien kon aangetoond worden, dat na vergiftiging van het epitheel, b. v. met fluornatrium, de resorptie geheel aan de osmotische wetten beantwoordde, en dus de cellen aan de sterke zoutsolutie water afgaven.

Deze laatste waarneming wees er op, en HEIDENHAIN heeft 't reeds in 1894 uitgesproken, dat de resorptie,

zooals deze in normale omstandigheden plaats heeft, voor een deel althans een specifieke werking der *levende* cel is.

In de latere jaren zijn door verschillende onderzoekers nog andere physische krachten aangevoerd, zonder dat daardoor echter alle verschijnselen worden opgehelderd. HAMBURGER b. v. stelde zich voor, dat de darmwand met den vloeibaren darminhoud werd *geïmbibeerd*, en dat het aan de andere zijde voorbijvloeiende bloed het imbibitievocht meevoerde; hiertegenover bewees COHNHEIM, dat, onder bepaalde gunstige omstandigheden, de darmresorptie ook zonder bloedcirkulatie op de gewone wijze kan tot stand komen.

Ook heeft HAMBURGER nog den *intestinalen* druk in de diskussie gevoerd; door de werking der darmspieren n.l. zou tusschen darminhoud en lichaamsvocht een drukverschil ontstaan, dat dan als een der oorzaken van den vloeistofstroom zou zijn aan te zien. Hoe hij zich dit voorstelde is niet duidelijk, daar bloed en lymph in den darmwand binnen de spierlaag toch ook onder dienzelfden druk staan.

Duidelijker is de opvatting van FRIEDENTHAL, die zich een dergelijk drukverschil ontstaan denkt door

de werking der *spiertjes* in de *darmvlokken*; de vlokken zouden bij spierverslapping den darminhoud opzuigen, om daarna hun inhoud door spierkontraktie in de chylusvaten te doen vloeien. Hoe eenvoudig deze verklaring ook zij, ze mist nog te zeer allen experimenteelen grond, om er voorloopig meer dan bijkomstige waarde aan te hechten.

Bij de pogingen om de werkzaamheid der darmepitheliën te verklaren, is vaak te veel de groote overeenkomst met de secerneerende cellen over het hoofd gezien. 't Is de verdienste van OVERTON geweest, hierop in 't bijzonder de aandacht gevestigd te hebben. Moge al op het eerste gezicht het verschil tusschen beide funkties, sekretie en resorptie, zeer groot schijnen, bij nadere beschouwing kan men nauwelijks meer van een principieël verschil spreken. In beide gevallen worden aan de eene zijde door de cel stoffen opgenomen en aan het tegenoverliggende vlak dezelfde stoffen of ook wel derivaten daarvan afgegeven. Te meer springt deze overeenkomst in het oog, daar cellen, die gewoonlijk voor de resorptie dienen, onder bijzondere normale of abnormale omstandigheden ook sekretorisch werkzaam kunnen zijn en omgekeerd. Eene

verklaring van het eene proces moet dus, wil ze goed zijn, tegelijk het andere proces duidelijk maken.

Evenals we hierboven voor de darmepitheliën bespraken, is den verschillenden onderzoekers ook bij de kliercellen gebleken, dat men ter verklaring hunner funktie niet genoeg heeft aan de physische krachten van diffusie, osmose, imbibitie en mechanisch drukverschil. OVERTON, die in 1907 een uitgebreid overzicht over al deze processen in NAGELS Handboek heeft gegeven, tracht deze verklaring, daarin door FRIEDENTHAL gevolgd, te zoeken in een specifieke *chemische affiniteit* van het celprotoplasma tot de op te nemen stoffen. Beide meenen, dat een samenwerking van diffusie, osmose en deze affiniteit alle faktoren levert, om de zeer ingewikkelde processen van sekretie en resorptie te verklaren. Nu is het duidelijk, dat een dergelijke affiniteit de oorzaak kan zijn, dat bepaalde stoffen door een cel worden opgenomen, ook tegen physische krachten in, maar daarmee is nog niet verklaard, waarom deze zelfde stoffen dan weder aan de andere zijde kwantitatief worden afgegeven.

Na alles wat er over de resorptie en sekretie is gewerkt, moeten we dus nog steeds met HEIDENHAIN

en COHNHEIM een nog onbekende *physiologische* werkzaamheid der cellen aannemen, al is 't zeer waarschijnlijk, dat al de opgesomde faktoren in meerdere of mindere mate medewerken en zoodoende de feiten des te ingewikkelder maken. In den laatsten tijd heeft COHNHEIM deze physiologische werkzaamheid nog weer in twee processen kunnen ontleden. Door het eene wordt de vloeistofstroom, trots physische krachten, steeds in één richting geleid; het tweede veroorzaakt de eenzijdige ondoorlaatbaarheid voor de bloedbestanddeelen, n.l. in de richting naar het darmlumen toe. Hij toonde aan, dat bij vergiftiging met fluornatrium het eerste proces uitbleef, terwijl het tweede behouden bleef; bij vergiftiging met arsenikum daarentegen had het omgekeerde plaats.

Wat we tot nu toe bespraken, berust op hetgeen is waargenomen bij de resorptie van water en kristalloïden. Over de resorptie der kolloïden is nog veel minder bekend, maar naar analogie van wat bij de eerste werd waargenomen, zullen we daarbij zeker voorloopig ook nog een speciale funktie der levende darmepitheliën moeten aannemen.

We zullen thans nog in het kort nagaan, waar en in welken vorm de verschillende voedingsmiddelen worden opgenomen.

Het *water* en de *zouten* kunnen we gelijktijdig bespreken. In mond en oesophagus wordt waarschijnlijk zoo goed als niets opgenomen. Ook in de maag wordt geen water geresorbeerd, zooals uit talrijke proeven blijkt; dit begint pas in den dunnen darm, bereikt zijn hoogtepunt tegen het einde van 't ileum en wordt in den dikken darm voleindigd. De zouten kunnen in den geheelen maagdarm opgenomen worden; in de maag geschiedt deze resorptie des te intenser, naarmate de koncentratie grooter is; in den darm zien we juist het omgekeerde.

De *koolhydraten* worden alleen als monosachariden geresorbeerd; zoodra ze zoover gesplitst zijn, kunnen ze worden opgenomen en verhouden zich dan als de andere kristalloïden, de zouten. De voornaamste bewijzen voor deze stelling zijn, dat hoogere suikers nooit in het bloed zijn aangetoond, en dat deze na inspuiting kwantitatief in de urine overgaan; bovendien zag VOIT glykogeenvorming alleen na inspuiting van glykose.

Bij de *vetten* stuiten we weer op verschillende op-

vattingen. Oorspronkelijk meende men, dat deze als emulsie door celporiën binnendringen, en ook thans nog meenen sommigen, dat vetemulsies als zoödanig geresorbeerd worden, hoewel we zeker weten, dat ze, althans voor een groot deel, gesplitst en als zeepen of vetzuren en glycerine opgenomen worden. Het zou te ver voeren hier den geheelen strijd te schilderen, die over deze kwesties gevoerd is; ik zal alleen de feiten opsommen, die hierbij als zekere resultaten verkregen zijn. Het vet wordt in den darm geëmulgeerd en daarna hoofdzakelijk door de lipase van het pankreas gesplitst in glycerine en vetzuren. In de darmepitheliën kunnen tijdens de vetresorptie vetdruppeltjes worden aangetoond; in chylus en bloed heeft men nimmer vetzuren, in den chylus wel vetten kunnen vinden, waarbij nog komt, zooals MUNK heeft aangetoond, dat de vetzure zouten (zeepen), in de bloedbaan gebracht, vergiftig werken. De splitsingsprodukten van het vet moeten dus na resorptie weer synthetisch tot vetten worden opgebouwd, voordat ze in het bloed komen; waarschijnlijk zijn het de epitheliën zelf, die dit op zich nemen. Na voedering met diervreemd vet, b.v. schapenvet, aan honden, kan dit in de weefsels

worden aangetoond; daar staat echter tegenover, dat dit ook mogelijk is, wanneer men alleen de vetzuren in de voor dat vet eigenaardige verhouding geeft. In elk geval kunnen we zeggen, dat er nog geen afdoende bewijs is geleverd voor de rechtstreeksche resorptie der geemulgeerde vetten, wel daarentegen voor het feit, dat ze tenminste voor een deel eerst gesplitst, dan geresorbeerd en gesynthetiseerd worden.

Ook over de resorptie der *eiwitten* zijn de onderzoekingen nog niet afgeloopen. Zeker is het, dat natief kippeneiwit en serumeiwit als zoodanig kunnen opgenomen worden. Albumozen worden zeer moeilijk, peptonen beter geresorbeerd. De verdere afbraakprodukten van het eiwit, zooals ze door de werking van trypsine en erepsine ontstaan, n. l. de verschillende aminozuren, zijn krystalloïden en kunnen dus als zoodanig evenals de overige dezer soort opgenomen worden. Wáár de opbouw dezer produkten tot lichaamseiwitten plaats heeft, is nog niet uitgemaakt. In het algemeen worden de darmepitheliën daarvoor aangezien. COHNHEIM heeft bij Oktopoden de aminozuren in het bloed zien overgaan; of dit verschijnsel echter algemeene geldigheid bezit, moet, in overeenstemming met de

resultaten bij vele andere dieren verkregen (zoowel door hem als door KUTSCHER en SEEMAN), betwijfeld worden. Dat albumozen en peptonen in het bloed zouden komen, is zeer onwaarschijnlijk; behalve dat ze er nog nooit met zekerheid in zijn gevonden, hebben SCHMIDT, MüLHEIM en FANO aangetoond, dat ze in het bloed giftige werking ontplooien.

Een bijzondere plaats neemt nog het onderzoek naar de resorptie in den dikken darm in. Behalve voor water is deze onder normale omstandigheden zeker uiterst gering; de resorbeerbare voedingsstoffen zijn reeds zoogoed als alle opgenomen, voordat de chymus den dikken darm bereikt. Praktische waarde verkrijgt deze vraag echter in de kliniek, wanneer de voeding per rektum geïndiceerd is. Door verschillende onderzoekers is bewezen, dat alle drie soorten voedingsmiddelen, zouten en geneesmiddelen van uit een voedingsklysma geresorbeerd worden; GRüTZNER en CANNON echter hebben aangetoond, dat in zulke gevallen de mogelijkheid bestaat, dat deze stoffen door de werking der antiperistaltiek langs de Bauhin'sche klep in den dunnen darm komen. Een bewijs voor rektale resorptie kunnen de klysmata dus niet leveren; zekerheid ver-

krijgt men pas door resorptie te beproeven vanuit kunstmatig afgesloten dikke-darmgedeelten. Dit is tot nog toe stelselmatig alleen door HAMBURGER voor geëmulgeerde vetten en zeepen onderzocht. Hij kon bewijzen, dat deze in den dikken darm minstens even snel konden opgenomen worden als in den dunnen darm; verder bleek hem, dat gehakte stukjes van den dikken darm in staat waren zeepen tot vetten op te bouwen.

In het laboratorium van Prof. VAN CALCAR zijn, deels door mij onder zijne leiding, een reeks proeven over de dikke-darmresorptie bij honden en konijnen genomen, die op het oogenblik nog niet zijn afgeloopen en later elders gepubliceerd zullen worden. Voorloopig bleek hieruit, dat wel degelijk resorptie van zouten, eiwitten en andere stoffen vanuit den dikken darm mogelijk is en dat daarbij vooral de zoutkoncentratie sterken invloed op de resorptiesnelheid uitoefent.

LITTERATUUR.[1])

1. ASHER. Untersuchungen über die Eigenschaften und Entstehung der Lymphe. Zeitschrift für Biologie. 1898. Bd. 36. Pag. 154; 1899. Bd. 37. Pag. 261; 1900. Bd. 40. Pag. 180 en 336.
2. ASHER. Die Bildung der Lymphe. Biochemisches Centralblatt. IV. 1905. Pag. 1 en 45.
3. ASHER. Beiträge zur Physiologie der Drüsen. Zeitschrift für Biologie. 1900. Bd. 40. Pag. 535; 1904. Bd. 45. Pag. 121; 1905. Bd. 46. Pag. 60; 1906. Bd. 47. Pag. 1.
4. BARCROFT. Metabolism of the submaxillaris gland. Journal of Physiology. 1901. Vol. 27. Pag. 31.
5. BARCROFT and BRODIE. Metabolism of the kidney. Ibidem. 1904. Vol. 32. Pag. 18.
6. BARCROFT and STARLING. The oxygene exchange of the pancreas. Ibidem. 1904. Vol. 31. Pag. 491.
7. O. COHNHEIM. Ueber Dünndarmresorption. Zeitschrift für Biologie. 1898. Bd. 36. Pag. 129; 1899. Bd. 37. Pag. 443, Bd. 38. Pag 419; 1900. Bd. 39. Pag. 167.
8. O. COHNHEIM. Ueber Eiweissresorption. Zeitschrift für physiologische Chemie. 1902. Bd. 35. Pag. 396.
9. O. COHNHEIM. Die Physiologie der Verdauung und Aufsaugung. Nagel's Handbuch der Physiologie. Bd. II. Pag. 516.
10. CONNSTEIN. Zur Lehre von der Fettresorption. Archiv für (Anatomie und) Physiologie. 1899. Pag. 30.

---

1) Zie de noot pag. 58.

11. CRONER. Die neuen Ergebnisse der Frage der Fettresorption. Biochemisches Centralblatt. III. 1904. Pag. 93.
12. FRIEDENTHAL. Ueber die bei der Resorption der Nahrung in Betracht kommenden Kräfte. Archiv für (Anat. und) Physiologie. 1900. Pag. 217.
13. HALDANE and SMITH. Oxygen of arterial blood. Journal of Physiology. 1896. Bd. 20. Pag. 497.
14. HAMBURGER. Ueber den Einfluss chemischer Verbindungen auf Blutkörperchen. Archiv für (Anat. und) Physiologie. 1886. Pag. 476.
15. HAMBURGER. Regelung der osmotischen Spannkraft in Bauch- und Peritoneal-Höhle. Ibidem. 1895. Pag. 281.
16. HAMBURGER. Filtration und Osmose bei homogenen Membranen. Ibidem. 1896. Pag. 36.
17. HAMBURGER. Einfluss des intra-abdominalen Druckes auf die Resorption in der Bauchhöhle. Ibidem. 1896. Pag. 302.
18. HAMBURGER. Ueber den Einfluss von Salzlösungen auf das Volum tierischer Zellen. Ibidem. 1898. Pag. 317.
19. HAMBURGER. Versuche über die Resorption von Fett und Seife im Dickdarm. Ibidem. 1900. Pag. 433.
20. HEIDENHAIN. Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut. Pflüger's Archiv. 1888. Bd. 43. Supplementheft.
21. HEIDENHAIN. Zur Lehre von der Lymphbildung. Ibidem. 1891. Bd. 49. Pag. 209.
22. HEIDENHAIN. Neue Versuche über die Aufsaugung im Dünndarm. Ibidem. 1894. Bd. 56. Pag. 579.
23. HÖBER. Ueber Resorption im Dünndarm. Ibidem. 1898. Bd. 70.'Pag. 624, Bd. 74. Pag. 246; 1901. Bd. 86. Pag. 199; 1903. Bd. 94. Pag. 337.
24 HOFBAUER. Kann Fett unverseift resorbiert werden? Ibidem. 1900. Bd. 81. Pag. 263.

25. HOFBAUER. Ueber die Resorption künstlich gefärbter Fette. Ibidem. 1901. Bd. 84. Pag. 619.
26. HOFMEISTER. Untersuchungen über Resorption und Assimilation der Nährstoffe. Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie. 1885. Bd. 19. Pag. 1; Bd. 20. Pag. 291.
27. LUCIANI. Lehrbuch der Physiologie. 1906. Deutsche Uebersetzung. Bd. II. Pag. 233, e. v.
28. MOORE and ROCKWOOD. On the mode of absorption of fats. Journal of Physiology. 1897. Vol. 21. Pag. 58.
29. MUNK. Von der Lehre der Resorption, Bildung und Ablagerung der Fette im Tierkörper. Virchow's Archiv. 1884. Bd. 95. Pag. 407.
30. MUNK. Ueber das Schicksal der Seifen im Tierkörper. Centralblatt für Physiologie. 1899. Bd. 13. Pag. 657.
31. MUNK. Resorption. Ergebnisse der Physiologie. I. 1902. Pag. 296.
32. MUNK und ROSENSTEIN. Zur Lehre von der Resorption im Darm nach Untersuchungen an einem Lymphfistel beim Menschen. Virchow's Archiv. Bd. 123. Pag. 230, 284.
33. OVERTON. Ueber die osmotischen Eigenschaften der lebenden Zelle. Vierteljahresschrift der Naturf. Gesellschaft zu Zürich. 1895. Bd. 14. Pag. 159.
34. OVERTON. Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. Pflüger's Archiv. 1902. Bd. 92. Pag. 115.
35. OVERTON. Ueber den Mechanismus der Resorption und der Sekretion. Nagel's Handbuch der Physiologie. 1907. Bd. II. Pag. 744.
36. PFEFFER. Pflanzenphysiologie. 1897. Bd. I.
37. PFLÜGER. Besprechung der Ergebnisse und Erklärung der Fettresorption. Pflüger's Archiv. 1900. Bd. 80. Pag. 128; Bd. 82. Pag. 303.

38. REID. Intestinal absorption. Proceedings of the Royal Society of London. 1899. Bd. 65. Pag. 94.

39. REID. Transport of fluids by certain epithelia. Journal of Physiology. 1901. Vol. 26. Pag. 436.

40. VOIT und BAUER. Ueber die Aufsaugung in Dick- und Dünndarm. Zeitschrift für Biologie. 1869. Bd. 5. Pag. 536.

41. VOLHARD. Ueber Resorption und Fettspaltung im Magen. Münchener mediz. Wochenschrift. 1900. Pag. 141, 194.

42. WEINLAND. Das Verhalten des Milchzuckers im Körper, besonders im Darme. Zeitschrift für Biologie. 1899. Bd. 38. Pag. 16.

43. WESSELY. Ueber Resorption aus dem subconjunctivalen Gewebe. Archiv für experim. Pathologie und Pharmakol. 1903. Bd. 49. Pag. 417.

44. v. WITTICH. Die Physiologie der Aufsaugung, Lymphbildung und Assimilation. Hermann's Handbuch der Physiologie. Bd. V. 2.

III. DE MIKROBIOLOGIE VAN DEN DARM.

HOOFDSTUK I.

Op welk gebied der Bakteriologie men zich ook begeeft, steeds ontmoet men twee hoofdfeiten, die eenige orde en regelmaat brachten in de begrippen en onderzoekingsmethoden: de onderzoekingen van PASTEUR en de invoering van KOCHS isoleermethoden. Ook wanneer we de ontwikkeling nagaan van onze kennis der darmbakteriën, zullen we dezelfde opmerking moeten maken.

Reeds A. VAN LEEUWENHOEK [1] vertelt in zijne „Epistula ad R. HOCKE", dat hij in normale faeces mikroörganismen gezien heeft. Pas in het begin der negentiende eeuw echter heeft men hieraan meer zijn aandacht gewijd, zonder voorloopig veel waarde aan hun voorkomen te hechten. Alleen de morphologische verhoudingen werden nagegaan en beschreven. Voornamelijk zijn 't FRERICHS [2], HAUSMANN [3] en KLEBS [4] in den voorbakteriologischen tijd, SZYDLOWSKY [5], WOODWARD [6], UFFELMANN [7], STAHL [8],

Nothnagel [9] en Kuisl [10] in het begin van den nieuweren tijd, die deze verhoudingen nauwkeuriger beschreven. De beteekenis van dit feit werd echter pas duidelijk, nadat de opvattingen van Pasteur omtrent het verband tusschen mikroben en verschillende chemische processen, zooals die zich in den darm afspelen, ook op dit gebied waren doorgedrongen.

Duclaux [11] was de eerste, die in een studie over intestinale digestie op de mogelijkheid wees, dat ook bakteriën daarbij een rol zouden kunnen spelen. Een paar jaar later hebben Brieger [12] en Miller [13] gepoogd, verband te zoeken tusschen enkele darmprocessen en bepaalde darmbakteriën. Steeds stuitte men echter op de groote moeilijkheid de verschillende bakteriën scherp te scheiden. Dit nu heeft Koch door zijn isoleermethoden bereikt; daardoor werd een systematisch onderzoek mogelijk.

Reeds kort na de invoering dezer methoden verschenen de beide monografieën, die thans nog de grondslag vormen van onze kennis der darmbakteriën. In 1884 werd door Bienstock [14] het eerste systematische werk „Ueber die Bakterien der Faeces" gepubliceerd; kort daarop, in '86, verscheen het werk van Escherich [15]

„Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung." De waarde van hun beider werk is tweeledig: in de eerste plaats gingen ze geheel volgens KOCHS methode te werk, isoleerden op deze wijze in reinkultuur verschillende bakteriën en onderzochten hunne morphologische en biologische eigenschappen. In de tweede plaats wijdden ze voornamelijk hunne aandacht aan de physiologische beteekenis der darmbakteriën. Uit beider onderzoekingen bleek onwederlegbaar, dat verschillende, konstant in den darm voorkomende bakteriën zonder hulp der fermenten van de maag, de gal, 't pankreas, enz., in staat waren de voedingsstoffen in zeer eenvoudige verbindingen te ontleden. Een der door BIENSTOCK uit faeces geïsoleerde bacillen bleek eiwitten in vrij elementaire verbindingen te kunnen splitsen, terwijl ESCHERICH in den zuigelingendarm twee bacillen vond, die de suikers van de kindervoeding (sacharose, laktose) in melkzuur, koolzuur en waterstof kunnen omzetten.

Overigens waren hunne resultaten zeer verschillend. BIENSTOCK isoleerde vijf sporenhoudende bacillen, die hij naar onze tegenwoordige opvattingen lang niet voldoende karakteriseert, zoo onvoldoende zelfs, dat het

niet meer is na te gaan, welke organismen hij heeft geïsoleerd. Zeker is het, dat zich daaronder geen tot de coligroep behoorende bacil bevond. Alleen één der gevonden mikroben heeft hij nader onderzocht en beschreven als de specifieke veroorzaker der eiwitrotting. Hoewel dit volstrekt niet uit zijn eerste publikatie afgeleid kan worden, was deze volgens latere mededeelingen een obligaat-anaërobe bacil, als bac. putrificus Bienstock door hem en anderen nauwkeuriger beschreven. BIENSTOCK heeft bij zijn onderzoek twee fouten gemaakt. In de eerste plaats onderzocht hij uit zijn platen alleen de diep gelegen kolonies, daar hij de oppervlakkige zonder meer voor verontreinigingen aanzag. In de tweede plaats ging hij van de onjuiste veronderstelling uit, dat alleen sporenhoudende bakteriën de maag kunnen passeeren, omdat hij in staat was in vitro kokken en sporenvrije bacillen door maagsap te dooden. Hij zag hierbij over 't hoofd, dat ook de anale weg voor darminfektie openstaat, en bovendien, dat hij bij zijn proeven slechts de werking van het maagsap onderzocht, zooals deze tijdens het hoogtepunt der digestie wordt aangetroffen. Aan deze beide fouten is het dan ook wel toe te schrijven,

dat hij tot een zoo eenzijdig resultaat is gekomen.

ESCHERICH onderzocht faeces en darminhoud van zuigelingen, en vond behalve enkele weinige andere hoofdzakelijk de bekende „Weinblattähnliche" kolonies van bacterium coli commune en enkele kolonies, die identisch bleken te zijn met het bact. lactis aërogenes. Wel schijnt hem reeds terstond het groote verschil tusschen dit kultureel resultaat en het mikroskopisch praeparaat, waarin Gramm-positieve bakteriën verreweg de overhand hebben, te zijn opgevallen. Hij heeft met enkele zijner leerlingen jaren lang dit opvallend verschil toegeschreven aan een eigenaardigheid van den colibacil, die onder de bijzondere verhoudingen in den darm de Grammkleuring zou aannemen, zonder aan de mogelijkheid te denken, dat dit verschil was toe te schrijven aan de gebezigde voedingsbodems, bij welke de verhoudingen zoo sterk verschillen van die, waaronder de bakteriën in den darm leven, en kwam zoodoende wel tot een ander, maar toch even eenzijdig resultaat als BIENSTOCK.

In de jaren volgende op diens eerste publikatie hebben ESCHERICH en zijn school zeer uitvoerige onderzoekingen verricht over de bakterieverhouding in het mekonium,

in den darm en in de faeces van borstkinderen en evenzeer van kunstmatig gevoede zuigelingen. Nog aangevuld werden deze resultaten in 1895 door SCHILD[16]. Het bleek, dat op zijn vroegst 4 uur en hoogstens 20 uur post partum de darminfektie begonnen was. In den eersten tijd is dan het bakteriebeeld zeer verschillend en men vindt er alle mogelijke bakteriën uit de omgeving van den zuigeling. Pas op den tweeden of derden dag vindt men de typische verhoudingen, zooals die door ESCHERICH reeds in '86 zijn beschreven.

Jaren lang heeft men zich tevreden gesteld met de door ESCHERICH gevonden resultaten, tot in 1899 en 1900 onafhankelijk van elkander TISSIER[17], MORO[18] en FINKELSTEIN[19] geheel nieuwe uitkomsten verkregen. MORO en FINKELSTEIN maakten gebruik van een zuur reageerenden voedingsbodem en zagen toen, dat naast weinig kolonies van coli en lactis aërogenes een Grammpositieve bacil bijna in reinkultuur opkwam, dien ze bac. acidophilus noemden. TISSIER ging van een geheel ander idee uit; hij kweekte zijne mikroben anaëroob en isoleerde zoo een obligaat-anaërobe bacil, dien hij bac. bifidus communis noemde. De door MORO en FINKELSTEIN gevonden bakteriën daarentegen

zijn fakultatief-anaëroob, ze kunnen zeer goed bij aanwezigheid van zuurstof groeien, zooals door verschillende onderzoekers, o. a. door RODELLA [20] en CIPOLLINA [21], bevestigd is.

Korten tijd na TISSIER heeft ook RODELLA [22] onderzoekingen over anaëroben gepubliceerd. Wel heeft hij daarbij bac. bifidus communis over het hoofd gezien, dien hij met acidophilus identificeerde, maar hij heeft de aandacht gevestigd op een nieuwe groep anaërobe darmbewoners, n.l. de bakteriën uit de butyricusgroep.

In de daarop volgende jaren is toen een strijd ontbrand over de vraag, welke van de door de verschillende onderzoekers gevonden bakteriën als specifieke darmbewoners beschouwd moeten worden. In 1905 is men tot een nagenoeg eensluidend resultaat gekomen, dat in twee uitvoerige studiën van MORO [23] en TISSIER [24] is neergelegd.

MORO noemt als konstante bewoners van den zuigelingendarm: bac. bifidus, bact. coli commune, bact. lactis aërogenes, bac. acidophilus, streptococcus intestinalis, de onbeweeglijke bac. butyricus, en als inkonstante: staphylococcus albus, diplococcus intestinalis, bac. putrificus, de beweeglijke bac. butyricus, bac. mesente-

ricus vulgatus, bac. exilis, sarcinen, enz., waarvan dan coli en lactis aërogenes vooral in den dunnen darm, bifidus vooral in het coecum, de boterzuurbacillen vooral in colon en rectum voorkomen.

Tissier vond bij den met moedermelk gevoeden zuigeling vanaf den derden dag bac. bifidus nagenoeg in reinkultuur; daarnaast in geringe hoeveelheden coli commune, lactis aërogenes en den enterococcus Thiercelin, soms nog enkele restanten van de veelsoortige flora, die gedurende de eerste twee dagen in den darm voorkomt. Bij zuigelingen, die van den aanvang af met koemelk gevoed waren, komt het nooit tot zulk een eenvormig bakteriebeeld. Bifidus blijft verre in de minderheid; Tissier vond verschillende colisoorten, daarnaast bac. exilis, bac. perfringens, bac. acidophilus, staphylococcus albus, zelfs bac. mesentericus vulgatus, coccobacillus perfoetens, bac. Rodella en sarcinen. In overeenstemming met de opgaven van Moro vindt hij de fakultatief-anaëroben vooral in het begin van den darm, de obligaat-anaëroben 't sterkst vertegenwoordigd in colon en rectum.

In 1908 heeft Sittler[25] in een zeer uitgebreid onderzoek naar de bakterieverhouding in den zuigelin-

gendarm TISSIERS resultaten in hoofdzaken bevestigd; alleen vond hij in den dunnen darm den enterococcus Thiercelin overwegen en niet bact. lactis aërogenes en coli. In zijn onlangs verschenen studie [25*] verdeelt hij de darmflora van den zuigeling in drie deelen, n.l.:

1. die van den dunnen darm, hoofdzakelijk bestaande uit den enterococcus, met daarnaast in duodenum bact. lactis aërogenes, in ileum coli commune en vaak bac. exilis.

2. die van den dikken darm, overwegend gevormd door bac. bifidus communis Tissier, daarnaast steeds enterococcus, coli, lactis aërogenes, acidophilus, perfringens, en soms putrificus e. a.

3. die van het darmslijm, bijna uitsluitend bestaande uit perfringens.

Veel ingewikkelder dan bij zuigelingen blijkt de bakterieverhouding bij volwassenen te zijn. Zooals we zagen was BIENSTOCK de eerste, die stelselmatige onderzoekingen der faeces van volwassenen verrichtte. Na ESCHERICHS onderzoek over zuigelingenfaeces werden door verschillende onderzoekers ook in de faeces van volwassenen hoofdzakelijk colibacillen gevonden. Daarnaast vond men enkele kulturen van bact. lactis aërogenes, en gelatine-niet-vervloeiende staphylokokken. Vooral A. SCHMIDT [26]

en v. STREIT [27] hebben deze resultaten uitvoerig beschreven. BRIEGER [12] heeft enkele diplokokken geïsoleerd. Een enkele maal werden proteussoorten, vooral proteus vulgaris, en sporenhoudende bacillen uit de subtilisgroep geïsoleerd. Van lateren tijd dagteekent de vondst van den enterococcus door THIERCELIN [28], dien hij in alle door hem onderzochte faeces vond en die ook bij latere onderzoekingen telkens genoemd wordt.

Nadat in 1900 MORO en FINKELSTEIN hunne acidophile bakteriën uit den zuigelingendarm beschreven hadden, volgden al spoedig publikaties van onderzoekers, die ook in faeces van volwassenen aanverwante mikroben gevonden hadden. Zoo vond KOHLBRUGGE [29] in drie daarop onderzochte faeces steeds een dergelijke bacil. CIPOLLINA [21] isoleerde uit de faeces van 20 volwassenen vier verschillende soorten, waarvan de eene identiek bleek te zijn met den bac. acidophilus Moro, twee naverwant waren met den bac. acidi lactici, en een nog niet beschrevene den naam bacillus acidophilus filiformis ontving. Ook na hem werden door de verschillende onderzoekers steeds acidophile bacillen gevonden, waaronder nog weer afwijkende vormen, zooals o. a. in 1904 door WEISZ [30] en MERESCHKOWSKY [31].

In 1903 heeft Melle TSIKILINSKY [32] eerst in Parijs, later in Moskou talrijke faeces op *thermophile* bakteriën onderzocht door de kulturen bij 57° te kweeken. Zij kon op deze wijze verscheidene stammen isoleeren, die echter op één stam na, in Moskou gevonden, bij nader onderzoek niet obligaat-thermophiel bleken te zijn, en dus ook in de bij 37° gekweekte kulturen tot ontwikkeling kwamen. BRUINI [33] heeft deze onderzoekingen herhaald bij zuigelingen en volwassenen, en kon 10 verschillende bacillen en 5 streptothrix-soorten isoleeren, waarvan 4 bacillen en 1 streptothrix obligaat-thermophiel waren.

In elk faecespraeparaat kan men ook steeds enkele vibrionen en spirillen zien. Ook deze zijn geïsoleerd, spirillen door BONHOFF [34], vibrionen door ESCHERICH [15], MANNABERG [35] en KUISL [36], die den vibrio van Finkler-Prior uit 't coecum van gezonde zelfmoordenaars kweekte.

Eindelijk zijn nog schimmels en gistcellen in de faeces gevonden. De eerste, door HAMMERL [37] als konstante vondst beschreven, zijn volgens de meeste onderzoekers (zie SCHMIDT en STRASBURGER [38]) verontreinigingen. Gistcellen komen volgens NOTHNAGEL in elke faeces voor, MORO vond ze konstant bij zuigelingen; volgens STRASBURGER kan men ze met behulp

van steriele druivenmost steeds in faeces aantoonen.

Een flinke stap voorwaarts werd in de goede richting gedaan, toen de onderzoekingen van TISSIER weer de aandacht op de anaëroben vestigden. Ook bij volwassenen bleek bac. bifidus zeer vaak voor te komen. PASSINI [39], daarbij gebruik makende van de zeer nauwkeurige onderzoekingen van SCHATTENFROH en GRASSBERGER [40] over boterzuurbacillen, heeft zeer belangrijke bijdragen geleverd tot de kennis der anaëroben in den darminhoud. Steeds kon hij 3 verschillende soorten isoleeren, n. l.:

1°. een beweeglijke boterzuurbacil;

2°. een onbeweeglijke bacil, die nu en dan pathogeen was en dan niet kon onderscheiden worden van den bac. phlegmonis emphysematosae van FRAENKEL;

3°. den bac. putrificus BIENSTOCK.

Langen tijd hadden de verschillende onderzoekers, waaronder BIENSTOCK zelf, dezen derden bacil niet meer met zekerheid kunnen isoleeren. PASSINI nu heeft aangetoond, dat hij zoo goed als altijd in den einddarm te vinden is. In een latere publikatie heeft BIENSTOCK [41] de meening geopperd, dat PASSINI een ook door hemzelve soms gevonden bac. paraputrificus in

handen heeft gehad. Wie in dezen gelijk heeft, is nog niet uitgemaakt; METCHNIKOFF heeft zich onlangs aan de zijde van PASSINI geschaard.

FRIEDMANN [42] heeft ongeveer gelijktijdig met PASSINI een studie over faeces-anaëroben gepubliceerd. Hij isoleerde 7 verschillende mikroörganismen, waaronder 3 volgens hem nog niet beschreven soorten; een dezer heeft hij nauwkeuriger onderzocht, den bac. aërogenes capsulatus, die voor verschillende proefdieren pathogeen is.

Aan het einde van 1908 eindelijk heeft METCHNIKOFF [43] een zeer interessante studie over de anaëroben van den darm gepubliceerd. Volgens hem bevinden zich in den darm steeds 3 verschillende anaëroben, die tevens in staat zijn eiwitten tot rotting te brengen, n. l.:

1. de bac. putrificus BIENSTOCK;
2. de bac. sporogenes, misschien identiek met den bac. oedematis malignae.
3. de bac. WELCHII, dezelfde als de door PASSINI gevonden bac. butyricus immobilis, en volgens METCHNIKOFF ook identiek met den bac. perfringens, door VEILLON en ZUBER [44] geïsoleerd, met den bac. aërogenes capsulatus van FRIEDMANN, en met den bacil, dien ACHALME [45] in 1897 bij lijders

aan Polyarthrytis rheumatica vond en als den verwekker dezer aandoening heeft beschreven.

De groote verscheidenheid der faecesbakteriën is hiermede volstrekt nog niet uitgeput, elk nieuw onderzoek geeft weer nieuwe vondsten. Zoo isoleerde MANNABERG [35] uit een reeks faeces 27 verschillende soorten, waaronder 14 bacillen, 9 verschillende kokken en 4 blastomyceten. MATZUSCHITA [46], eenigen tijd later, isoleerde zelfs 44 verschillende mikroben, waaronder 25 bacillen- en 11 kokkensoorten. Hierbij moet men nog in aanmerking nemen, dat geen van beide op anaëroben onderzocht, waarvan, zooals we zagen, ook reeds talrijke soorten zijn beschreven. 't Is te verwachten, dat elke nieuwe verbetering der isoleermethoden nieuwe soorten aan de reeds gevondene zal toevoegen; nog onlangs heeft JACOBSON [47] hiervan een bewijs geleverd door weer 5 nieuwe soorten te beschrijven, die hij nu en dan in zuigelingenfaeces vond. Bovendien ziet men nog steeds in het gekleurd praeparaat vormen, die nog nooit in de kulturen zijn opgekomen, zooals de reuzenbacil, door METCHNIKOFF [48] in faeces van volwassenen gevonden, en andere. 't Is echter zeer goed mogelijk, dat men

hierbij te doen heeft met involutievormen van reeds bekende mikroben; bij de genoemde is dit zelfs zeer waarschijnlijk, daar we in oude, gedegenereerde kulturen van coli- en proteusbacillen steeds enkele zeer groote, op deze gelijkende exemplaren vindt.

Reeds ESCHERICH heeft er in zijn eerste werk over darmbakteriën op gewezen, dat het voor de kennis der darmflora niet voldoende is alleen de faeces te onderzoeken, maar dat men ook zooveel mogelijk moet trachten verschillende gedeelten van den darm in zijn onderzoek te betrekken. Bij den mensch is zulk een onderzoek uit den aard der zaak niet gemakkelijk; men is aangewezen op zelden voorkomende gevallen van fistels van hoogere darmgedeelten, zooals in het geval, door MACFADYEN, NENCKI en SIEBER [49] onderzocht. Het onderzoek op het lijk, dat gewoonlijk ettelijke uren na den finis laetalis plaats heeft, geeft resultaten, die slechts onder zekere reserve kunnen worden gebruikt. Behalve de drie zooeven genoemde onderzoekers, die gedurende langen tijd dunnen-darminhoud uit een fistel konden onderzoeken, hebben TISSIER [17], MORO [18] en SITTLER [25] in de reeds besproken publikaties bij zuigelingen,

Gessner [50], Jakowsky [51], Ciechowsky [52] en enkele anderen [1]) bij volwassenen deze verhoudingen onderzocht.

De resultaten dezer onderzoekingen zijn vrij goed met elkaar in overeenstemming. Er blijkt uit, dat we den tractus intestinalis naar de daarin voorkomende flora in twee gedeelten kunnen verdeelen: duodenum, jejunum en ileum eenerzijds, en coecum, colon en rectum anderzijds. Het laatste gedeelte vertoont de verhoudingen, zooals we die voor de faeces hebben beschreven. In den dunnen darm daarentegen zijn de verhoudingen anders: daar vindt men bij zuigelingen niet den acidophilus van Moro, ook niet den bac. bifidus van Tissier, maar vooral coli, lactis aërogenes en enterococcus, volgens Sittler zelfs de laatste verreweg 't sterkst vertegenwoordigd.

Ook bij volwassenen kunnen we een dergelijk onderscheid maken. In den dunnen darm komen naast coli, lactis aërogenes en enterococcus vooral steeds gelatine-vervloeiende bakteriën voor, die in de faeces zelden of nooit worden gevonden; 't zijn de bacillus en de streptococcus ilei liquefaciens, door Macfadyen c. s. be-

1) o. a. Dupré, Bordas en Bovet volgens Dallemange. (Microbes du tube gastro-intestinale. Archives de médec. expér. et d'anat. pathol. T. 7. 1895. Pag. 292.)

schreven, en enkele bacillen uit de subtilisgroep. Daarnaast worden al de overige in faeces gevonden bakteriën wel gevonden, maar slechts in zeer gering aantal, de acidophilen schijnen zelfs geheel afwezig te zijn. Na de valvula ileocoecalis echter wordt de verhouding anders, de anaëroben krijgen de overhand, de gelatine-vervloeiende bakteriën verdwijnen, de bacillen uit de coligroep overwegen niet meer zoo sterk als in den dunnen darm. Dit overwicht der coli-achtigen wordt ten slotte naar het rectum toe weer sterker, zooals duidelijk blijkt uit de verhoudingen in de faeces, die natuurlijk een getrouw beeld geven van den rektaal-inhoud.

Het bezwaar, dat we zooeven voor den mensch noemden, om stelselmatig de bakterieverhoudingen in hoogere darmgedeelten na te gaan, geldt natuurlijk niet voor de dieren. Bij hen kan men te allen tijde op verschillende plaatsen fistels aanleggen en zoo den darminhoud onderzoeken, maar ook op elk gewenscht oogenblik het dier dooden en terstond na den exitus zijn onderzoek beginnen, zoodat de resultaten niet onbetrouwbaar kunnen worden door postmortale veranderingen. De laatste methode heeft boven de

eerste dit voor, dat men de verhoudingen zoo natuurlijk mogelijk houdt, wat na een ingrijpende operatie als 't aanleggen van diverse darmfistels met al haar nasleep niet wel bereikbaar is; ik heb dan ook bij mijne later te bespreken onderzoekingen uitsluitend deze methode toegepast.

Onderzoekingen naar de flora van faeces en darm zijn tot nu toe, voorzoover ik in de litteratuur heb kunnen vinden, gedaan bij paarden, runderen, schapen, varkens, honden, konijnen, kippen, papagaaien en enkele lagere dieren.

Merkwaardig is vooral, dat bij bijna alle hoogere dieren dezelfde verhoudingen gevonden worden, als bij den mensch. Bij alle huisdieren toch vindt men verschillende variëteiten terug van bact. coli commune. Moore en Wright [53] o. a. onderzochten bijna al de bovengenoemde dieren speciaal op coli en vonden steeds twee variëteiten, een die glukose en laktose en een die bovendien nog sacharose vergist.

Uitvoerige onderzoekingen bij den hond zijn gedaan door Lembke [54], later door Cohendy en Tissier [55], en in den laatsten tijd nog weer door Bisanti [56] en Horowitz [57]. Tissier onderzocht vooral jonge honden;

aanvankelijk vindt hij dezelfde verhoudingen als in 't mekonium van jonge kinderen. Vanaf den zesden dag vindt hij vooral bac. bifidus, maar al heel spoedig komen er verschillende andere bij, in overeenstemming met het feit, dat jonge honden al spoedig van alles meevreten. Bij oudere honden heeft hij 8 soorten gevonden, waaronder coli, bifidus, acidophilus en streptococcus intestinalis. COHENDY kreeg ongeveer dezelfde resultaten; hij isoleerde 9 soorten. BISANTI vond alleen coliachtigen en strepto- en staphylokokken. HOROWITZ eindelijk vond steeds staphylokokken, coli, proteus, bac. acidi lactici, diplococcus enteritidis en bac. septicus putridus, bovendien nu en dan nog enkele andere. In den dunnen darm vond hij in overeenstemming met wat bij den mensch beschreven is, vooral de koolhydraatvergisters, lager, voorbij de valvula ileo-coecalis, in hoofdzaak de eiwitsplitsers.

Bij 't rund zijn de verhoudingen nagegaan door ANKERSMIT [58], NEUBAUER [59] en HÜTTEMANN [60]. De eerste vond als obligate bakteriën: bact. Güntheri (of bact. lacticus Kruse) en bact. coli, als fakultatieve bewoners kokken, grondbakteriën en verschillende rottingsmikroben. HÜTTEMANN vond coli, coliachtigen en subtilis;

hij onderzocht ook op anaëroben, maar kon er geen isoleeren. NEUBAUER, die alleen naar anaëroben zocht, vond er wel, n.l. één obligaat-anaërobe bacil, veel overeenkomst vertoonend met den bac. oedematis maligni en een streng anaërobe mikrokok.

Bij 't varken werd de darmflora nagegaan door HEINICK [61]. Deze isoleerde 20 verschillende mikroben, waaronder regelmatig bact. coli, lactis aërogenes en staphylococcus aureus; verder nu en dan andere kokken, enkele bacillen uit de proteus- en de subtilisgroep, bac. fluorescens liquefaciens, bac. acidi lactici en een schimmel.

Hoe lager men in de rij der dieren afdaalt, des te eenvoudiger worden de verhoudingen; de flora wordt steeds armer aan variatie. Reeds bij konijnen, die door TISSIER zijn onderzocht, blijkt dit; bij jonge dieren vond hij alleen streptokokken en diplokokken, bij oudere bovendien nog coli, nooit echter bifidus. COHENDY onderzocht papagaai en krokodil en vond bij de eerste 3 tot 5 verschillende soorten, bij de tweede slechts 2, waaronder een typische coli.

Alleen de kip maakt in dezen een uitzondering, althans JOEST [62] vond bij dit dier in den dunnen darm: coli, bact.

intestin. gallinarum, door hem 't eerst beschreven, bacillen uit den subtilisgroep, een plompe bacil, dien hij niet nader definiëerde, een gelatine-vervloeienden kok en een gistcel; in den blinden darm en in de faeces: coli, dezelfde bac. intestin. gall., kokken en subtilis-achtigen.

We zien dus door 't geheele hoogere dierenrijk ongeveer dezelfde bakteriën in den darm; vooral merkwaardig is, zooals we later nog nader zullen bespreken, dat juist bact. coli 't meest konstant voorkomt.

Tot nu toe heb ik een overzicht gegeven van de verschillende gevonden bakteriën. Om echter hunne physiologische beteekenis te waardeeren is meer noodig dan een opsomming van namen. Daarvoor moeten we allereerst hunne eigenschappen kennen en vooral die eigenschappen, die de oorzaak zijn eener gunstige of ongunstige inwerking op de verhoudingen in den darm. Omgekeerd moeten we daarvoor ook weten den invloed van den darm en zijn inhoud, dus van de produkten der spijsverteringsklieren, de verschillende voedingsstoffen en hunne afbraakprodukten, op de biologie der bakteriën. Wat anderer en eigen onderzoekingen in dit opzicht

hebben geleerd, zal uitvoerig in de volgende hoofdstukken behandeld worden.

Ten slotte is het voor een goed begrip van de beteekenis der darmflora noodzakelijk de kwantitatieve verhoudingen te kennen. Hierbij doen zich twee vragen voor, ten eerste hoeveel bakteriën bevinden zich per gram in de verschillende gedeelten van den darm, en ten tweede, welke zijn de kwantitatieve verhoudingen tusschen de bakteriesoorten onderling en tusschen levende en doode individuën in elk dier gedeelten. Verschillende onderzoekers hebben zich hiermede bezig-gehouden; in 't bijzonder STRASBURGER[63], KLEIN[64], EBERLE[65] bij den mensch, BALLNER[66] bij 't konijn, LEMBKE[54], HOROWITZ[57] bij den hond en andere. Ook deze resultaten, die rechtstreeks verband houden met de physiologische verhoudingen in den darm, laten zich 't best bespreken bij het hoofdstuk, dat de physiologische beteekenis der darmflora behandelt.

Resumeerende hebben we dus in de litteratuur gevonden onderzoekingen over de soorten en kwantitatieve verhoudingen der darmbakteriën en over hunne chemische en biologische eigenschappen; steeds echter werden door de verschillende onderzoekers slechts één

of enkele dezer feiten nagegaan. Daarom ben ik er toe overgegaan, zooveel mogelijk al deze verhoudingen gelijktijdig bij éénzelfde dier te vervolgen en dat onder zeer verschillende, min of meer aan de natuur beantwoordende omstandigheden. In hoeverre ik hierdoor nieuwe gezichtspunten heb kunnen openen, zal uit de volgende hoofdstukken moeten blijken.

Vooraf echter wil ik nog de techniek mijner onderzoekingen bespreken en als inleiding daarop een kort overzicht geven van de methoden, door anderen bij hun onderzoek toegepast.

Aanvankelijk werd alleen mikroskopisch onderzocht; men beschreef de vormen, die men in het gekleurde praeparaat waarnam en meende daarmede al een vrij aardige karakteristiek te hebben gegeven. Zoo publiceerde NOTHNAGEL [67] nog in 1882 een beschrijving, van 't geen hij in faeces vond, aan de hand van een 800-tal mikroskopische praeparaten. Natuurlijk is deze methode nog steeds van groote waarde als inleiding en kontrôle bij het verder onderzoek. Dit onderzoek is natuurlijk tweeledig; men kan de faeces versch onderzoeken op beweeglijke bakteriën, daartoe wordt een brokje verwreven met eenige cM^3 physiologisch

zout en gecentrifugeerd; de bovenstaande troebele vloeistof wordt afgepipetteerd en in den hangenden druppel onderzocht. Voor gekleurde praeparaten is de gewijzigde GRAMM-kleurmethode volgens WEIGERT-ESCHERICH, zooals die door SCHMIDT[68] wordt beschreven, het meest geschikt, althans voorzoover mijn ervaring reikt. In den eersten tijd toch kleurde ik mijn praeparaten volgens het voorschrift GRAMM-GÜNTHER, later volgens 't genoemde recept, waarbij ik veel mooiere en duidelijker praeparaten verkreeg, vooral wanneer er nog veel spijsresten aanwezig waren.

Naast het mikroskopisch onderzoek is na KOCH het kultureel onderzoek hoofdzaak geworden. BIENSTOCK[14] gebruikte groote agar-gietplaten; deze hebben het nadeel, dat de groei van de meeste darmbakteriën daarop niet typisch is, zoodat de verschillende soorten zeer moeilijk te vinden zijn. ESCHERICH[69] heeft daarom gebruik gemaakt van gelatineplaten en daar over 't algemeen de diepere kolonies weer weinig karakteristieks hebben, gebruikte hij groote strijkplaten, waarbij hij zijne verdunning verkreeg door ettelijke streken met dezelfde oese te doen. Daar bij grooter vochtgehalte veel meer bakteriën opkomen, heeft ESCHERICH[70] later ook bouil-

lonkulturen gemaakt. Op analoge wijze werkten BUCHNER en KUISL [36], die eveneens vloeibare voedingsbodems bezigden en daaruit na eenigen tijd verschillende verdunningen maakten.

Voor het isoleeren der acidophilen heeft men natuurlijk zuur reageerende voedingsbodems noodig. MORO [18] heeft daarvoor aanbevolen zure bouillon, waaraan biergist is toegevoegd. SCHÜTZ [38] beveelt steriele druivenmost aan, HEYMANN ½ à 1 % azijnzure bouillon, met eventueel 1 à 2 % glukose.

In 't algemeen wordt opgegeven, dat voor darmbakteriën een neutrale of zwakzure reaktie beter is, dan de gewone zwak alkalische.

Om nog meer in overeenstemming met de natuurlijke verhoudingen te werken, heeft HAMMERL [37] drek-extrakt aan zijn voedingsbodems toegevoegd, zonder echter daarmede betere resultaten te verkrijgen.

Gelukkiger is MATZUSCHITA [46] geweest; deze heeft uit allerlei organen en verschillende andere stoffen een kleine dertig voedingsbodems bereid, en is tot het resultaat gekomen, dat de darmbakteriën het beste groeien op een neutrale of zwakzure agar, bereid uit leverextrakt, waaraan eventueel wat gal is toegevoegd.

Voor het kweeken der anaëroben kan men alle bovengenoemde voedingsbodems bezigen, mits men, door ze van te voren goed uit te koken, zooveel mogelijk de lucht eruit verjaagd heeft. De kulturen worden dan in een zuurstofvrije atmosfeer geplaatst, waarvoor in de laatste twintig jaar talrijke apparaten zijn aangegeven. 't Zou te ver voeren en bovendien een geheel onvruchtbaar werk zijn, deze alle op te sommen; elk laboratorium heeft er enkele, die er bij voorkeur gebruikt worden. Eenvoudiger is de kultuur in „hoher Schicht", 't eerst door LIBORIUS [71] aangegeven; TISSIER [17], die hierbij glykose-agar benutte, heeft deze methode bij 't faeces-onderzoek aangewend en zeer goede resultaten verkregen. ACHALME [72] en PASSINI [39] gebruikten stukjes hardgekookt kippeneiwit, in water of bouillon gesteriliseerd, als voorkultuur om de eiwitsplitsende anaëroben te isoleeren. De meest eenvoudige kweekwijze voor anaëroben is wel de door TAROZZI [73] aanbevolen methode; deze ontdekte, dat toevoeging van steriele weefselstukjes aan de voedingsbodems de anaëroben bij aanwezigheid van zuurstof doet groeien. De organen bezitten n.l. de eigenschap de vrije zuurstof te binden, en anaëroben ondervinden slechts nadeel

van ongebonden zuurstof; deze eigenschap der weefselstukjes blijft ook na de verhitting, voor de sterilisatie noodig, bestaan. Voor 't isoleeren uit de faeces, waarin zooveel verschillende bakteriën voorkomen, is deze methode helaas ongeschikt, daar de aëroben leven kunnen van de door de orgaanstukjes gebonden zuurstof en onder deze voorwaarden de anaëroben overgroeien; voor 't verder onderzoek der reinkulturen is 't daarentegen een groote vereenvoudiging.

Bij mijn eigen onderzoekingen heb ik verschillende methoden naast elkander toegepast.

Deze hebben zich bepaald tot twee diersoorten, het konijn en den hond. Bij beide dieren heb ik zoowel de faeces, als den darminhoud onderzocht; vooral echter 't laatste om later te bespreken redenen. Uit de verschillende protokollen blijkt, hoe de dieren waren behandeld, voordat ze voor 't experiment gebruikt werden. In de volgende hoofdstukken zal ik de beteekenis daarvan bespreken, hier alleen den gang van het onderzoek mededeelen, dat behoudens enkele geringe wijzigingen steeds op dezelfde wijze geschiedde.

Het proefdier, hond of konijn, wordt, na uit de

carotis verbloed te zijn (het serum werd voor andere doeleinden gebezigd), met den rug op een sektietafel gebonden. De buikwand wordt geschoren, eerst met zeepwater, dan met alkohol en sublimaat afgewasschen. Daarna wordt met steriele instrumenten de buikwand in de mediaanlijn ruim geopend. Met een steriel pincet wordt de darm op de gewenschte plaats gegrepen en daarin vervolgens met een uitgegloeid mes een gat gebrand. Door de aldus verkregen opening in den darmwand wordt dan met een platina-oese materiaal uit den darmwand ter verwerking genomen.

Bij de konijnen heb ik steeds uit 7 gedeelten van den maagdarm geënt:

1. Uit de *maag* en wel uit het pylorusgedeelte der groote kurvatuur.

2. Uit 't *duodenum*, steeds ± 1 cM. anaalwaarts van de inmonding van ductus choledochus en pancreatici.

3. Uit den *dunnen darm*, ongeveer op de grens tusschen jejunum en ileum.

4. Uit 't *coecum* en wel uit het blinde gedeelte, ± 2 cM. van de valv. Baudini.

5. Uit den *appendix* en wel ongeveer uit 't midden.

6. Uit het *colon*, ± 10 à 15 cM. van af het coecum.

7. Uit het *rectum*, tusschen 10 en 20 cM. boven den anus ter plaatse, waar men vaste faeces aantreft.

Bij de honden heb ik uit vijf gedeelten geënt; de hond bezit geen appendix; bovendien liet ik de maag achterwege, omdat de proeven bij deze dieren alleen over den invloed der darmfermenten liepen. De entplaats in het coecum nam ik bij den hond ± 6 cM. van 't colon af.

Uit elk gedeelte heb ik steeds ter kontrole een praeparaat gemaakt, gekleurd volgens de methode van WEIGERT-ESCHERICH. Met eenzelfde entnaald, die telkens gekontroleerd werd en 2 à 3 mg. faeces bevatte, werden daarna oesen spijsbrij ter verwerking aan den darminhoud ontnomen. Bij twee konijnen (4 en 22) heb ik twee series van onderzoekingen verricht, eene op de gewone wijze, en eene, waarbij het slijmvlies met steriel physiologisch zout flink werd afgespoeld en daarna wat slijm ter verwerking werd afgeschrapt. Bij één hond (1) heb ik op dezelfde wijze gehandeld.

Uit elk onderzocht gedeelte heb ik steeds in de eerste plaats *anaërobe* kulturen geënt. Bij de eerste konijnen (1, 2, 3 en twee niet opgenomene) gebruikte

ik hooge 2 % glykose-agarbuizen, waarin de oese verdeeld werd. Later heb ik telkens twee kulturen gemaakt; ik gebruikte daarvoor groote reageerbuizen van 3 cM. doorsnede; de eene werd bij konijn 4 tot en met 10 gevuld met 75 cM^3 5 %-glykose-agar, bij de overige met 50 cM^3 5% glykosebouillon, de andere met stukjes hardgekookt kippeneiwit in 50 cM^3 physiologische zoutoplossing. Vóór de enting werden deze laatste goed uitgekookt, daarna snel afgekoeld; na de enting met een laagje steriele olie afgesloten en dan een half uur op 75° gehouden, om zooveel mogelijk de fakultatief-anaëroben uit te schakelen.

Tien konijnen heb ik op *acidophile* bakteriën onderzocht; ik heb daarvoor bouillonbuisjes gebruikt, waaraan toegevoegd was 1 % acid. acetic. en 2 % glykose; na 24 uren werden daaruit dan platen gegoten en verder de kulturen onderzocht.

Op *thermophilen* heb ik niet onderzocht, daar van deze in ieder geval de obligaten geen rol in den darm kunnen spelen.

Voor 't isoleeren van de overige bakteriën gebruikte ik de gewone voedingsbodems. Bij mijn eerste onderzoekingen maakte ik uitstrijkkulturen op platen met

zwak alkalische voedingsgelatine (konijn 1, 2, 3). Bij deze is 't niet mogelijk een indruk te krijgen van de kwantitatieve verhoudingen. Ik heb dan ook daarna steeds gietplaten gemaakt. Bovendien heb ik vanaf konijn 4 ook giet-agarplaten gemaakt met zwakzure reaktie; uit beide kon ik steeds dezelfde bakteriën kweeken, alleen kwamen op de laatste steeds veel meer kolonies op. Bij eenige oefening lukte het mij steeds evenveel soorten uit de agar- als uit de gelatine-platen te kweeken; de verschillen in groei zijn op de laatste wel veel grooter, maar toch op agar karakteristiek genoeg. Vanaf konijn 14 heb ik me toen vergenoegd met één plaatsoort en wel zwakzure gelatine-gietplaten.

De strijkplaten maakte ik steeds op de gewone wijze, dus op iedere plaat naast elkander verschillende streken; gewoonlijk bevatte de laatste streek pas goed geïsoleerde kolonies, zoodat alleen deze bruikbaar was, een reden te meer om tot gietplaten over te gaan.

De gietplaten werden in twee verdunningen gemaakt, eerst één oese op 10 cM^3, dan hiervan $^1/_2$ cM^3 op 10 cM^3, dus 1 : 3000 à 5000 en 1 : 60000 à 100 000. Later toen ik de verhoudingen beter kende (na konijn 11) maakte ik van den begindarm alleen de eerste,

van den einddarm alleen de tweede verdunning.

Nadat ik de onderzoekingen van MATZUSCHITA [46] had gelezen, heb ik alle voedingsbodems steeds in plaats van uit gewone bouillon uit een afkooksel van runderlever bereid.

LITTERATUUR.

1. A. VAN LEEUWENHOEK. Opera omnia. Tome 1. 1719. (Citaat volgens ESCHERICH).
2. VON FRERICHS. Wagner's Handwörterbuch der Physiologie. 1846. Bd. III. 1e Abtg. Pag. 658.
3. HAUSMANN. Ueber parasitäre Vibrionen. Berlin, 1870 (Cit. Escherich.).
4. KLEBS. Pathologische Anatomie. 1869. Bd. I. Pag. 291.
5. SZYDLOWSKY. Beiträge zur Mikroskopie der Fäces. Inaug.-Diss. Dorpat, 1879.
6. WOODWARD. The medical report of the war of rebellion. 1879. Vol. 1. Part II. (Cit. ESCHERICH).
7. UFFELMANN. Ueber das Verhalten der Fäces. Archiv für klin. Medicin. 1881. Bd. 28. Pag. 437.
8. STAHL. Microorganismen in den Darmentleerungen. Verhandlungen des III Congresses für innere Medicin. 1884.
9. NOTHNAGEL. Niedere Organismen in den menschlichen Darmentleerungen. Berlin. 1884.
10. KUISL. Beiträge zur Kenntnis der Bakterien im normalen Darmtractus. Aerztliches Intelligenzblatt. 1885. n° 36. Pag. 433.
11. DUCLAUX. Sur la digestion intestinale. Compt. rend. T. 94. 1882. Pag. 808.
12. BRIEGER. Ueber Spaltungsproducte der Bacterien. Zeitschr. für physiologische Chemie. 1884. Bd. 8. Pag. 306.

13. MILLER. Ueber Gährungsvorgänge im Verdauungstraktus und die betheiligten Spaltpilze. Deutsche medic. Wochenschrift. 1885. Pag. 843.
14. BIENSTOCK. Ueber die Bacterien der Fäces. Zeitschrift für klinische Medicin. 1884. Bd. 8. Pag. 1, e. v.
15. ESCHERICH. Die Darmbakterien des Säuglings. Monografie. Stuttgart, 1886.
16. SCHILD. Bakterien im Darminhalt Neugeborener. Zeitschrift für Hygiene. 1895. Bd. 19. Pag. 113.
17. TISSIER. Recherches sur la flore intestinale normale et pathologique du nourisson. Paris. 1900.
18. MORO. Ueber die nach Gramm färbbaren Bacillen des Säuglingsstuhles. Jahrbuch für Kinderheilkunde. Bd. 52. Pag. 40.
19. FINKELSTEIN. Ueber säureliebende Bacillen im Säuglingsstuhle. Deutsche medicinische Wochenschrift. 1900. Pag. 263.
20. RODELLA. Ueber die sogenannten säureliebenden Bacillen im Säuglingsstuhl. Centralblatt für Bakteriologie. 1901. Bd. 29. Pag. 717.
21. CIPOLLINA. Ueber das Vorhandensein der sogenannten säureliebenden Bacillen im Stuhle des Erwachsenen. Centralblatt für Bakter. 1902. Bd. 32. Pag. 576.
22. RODELLA. Ueber anaërobe Bakterien im normalen Säuglingsstuhle. Zeitschr. für Hygiene. Bd. 39. Pag. 201; Bd. 41. Pag. 466.
23. MORO. Morphologische und biologische Untersuchungen über die Darmbakterien des Säuglings. Jahrbuch für Kinderheilk. 1905. Bd. 61. Pag. 687 en 870.
24. TISSIER. Répartition des microbes dans l'intestin du

nourisson. Annales de l'Institut Pasteur. 1905. Pag. 109.
25. SITTLER. Beiträge zur Bakteriologie des Säuglingsdarmes. Centralblatt für Bakteriol. I. Orig. Bd. 47. Pag. 14 en 145. Id. Die wichtigsten Bakterientypen der Darmflora beim Säugling. Würzburg, 1909.
26. SCHMIDT. Untersuchungen über Functionsprüfung des Darmes. Deutsches Archiv für klinische Medicin. Bd. 61. Pag. 305.
27. v. STREIT. Beiträge zur Bakteriologie der Faeces. Inaug.-Dissertation. Bonn, 1897.
28. THIERCELIN. Sur un diplocoque saprophyte de l'intestin. Comptes rend. de la Société de biologie. 15 Avril et 24 Juin, 1899.
29. KOHLBRUGGE. Der Darm und seine Bakterien. Centralblatt für Bakteriologie. 1901. Bd. 30. Pag. 73.
30. WEISZ. Zur Kenntniss der Darmflora. Centralbl. für Bakteriologie. I. Orig. Bd. 36. Pag. 13.
31. MERESCHKOWSKY. Zur Frage über die Rolle der Mikroorganismen im Darmkanal. Centralbl. für Bakteriologie. I. Orig. Bd. 39. Pag. 380.
32. Mlle TSIKILINSKY. Flore microbienne thermophile de l'intestin. Annales de l'Institut Pasteur. 1903. Pag. 217.
33. BRUINI. Ueber die thermophilen Mikrobenflora des menschlichen Darmes. Centralbl. für Bakteriologie. I. Orig. 1905. Bd. 38. Pag. 177.
34. BONHOFF. Untersuchungen über Vibrionen. Archiv für Hygiene. 1896. Bd. 26. Pag. 162.
35. MANNABERG. Die Bakterien des Darmes. Monografie in Nothnagel's spezielle Path. u. Ther. Bd. 17. 2e druk. 1903. Pag. 18.

36. KUISL Beiträge zur Kenntnis der Bakterien im normalen Darme. Inaug.-Dissert. München, 1885 (Refer. in Baumgarten's Jahresberichte. 1885. Pag. 161).
37. HAMMERL. Die Bakterien der menschlichen Fäces. Zeitschrift für Biologie. 1897. Bd. 35. Pag. 355.
38. AD. SCHMIDT und J. STRASBURGER. Die Fäces des Menschen im normalen und krankhaften Zustande. 2e Aufl. 1905. Berlin.
39. PASSINI. Ueber anaerobe Darmbakterien. Jahrbuch für Kinderheilkunde. 1903. Bd. 57. Pag. 87.
Studien über Fäulniss erregende anaerobe Bakterien des menschlichen Darmes. Zeitschr. für Hygiene. 1905. Bd. 49. Pag. 135.
40. SCHATTENFROH und GRASSBERGER. Ueber Buttersäurebacterien. Archiv für Hygiene. Bd. 37. Pag. 54; Bd. 42. Pag. 219 en Bd. 48. Pag. 1.
41. BIENSTOCK. Bacillus Putrificus. Ann. de l'Institut Pasteur. 1906. Pag. 407.
42. FRIEDMANN. On the anaerobic bacteria of the intestines. Transactions of the Chicago Pathol. Soc. Vol. 5. n°. 8. Pag. 172.
43. METCHNIKOFF. Etudes sur la flore intestinale. Annales de l'Institut Pasteur. 1908. Pag. 929.
44. VEILLON et ZUBER. Recherche sur quelques microbes anaérobies et sur leur rôle en pathologie. Archive de Médecine expérimentale. Juillet, 1898.
45. ACHALME. Recherches bactériologiques sur le rhumatisme articulaire aigu. Annales de l'Institut Pasteur. 1897. Pag. 845.
46. MATZUSCHITA. Untersuchungen über die Microorga-

nismen des menschlichen Kotes. Archiv für Hygiene. 1902. Bd. 41. Pag. 211.

47. JACOBSON. Contribution à l'étude de la flore normale des selles de nourrisson. Ann. de l'Institut Pasteur. 1908. Pag. 300.

48. METCHNIKOFF. Les microbes intestinaux. Bulletin de l'Institut Pasteur. 1e Année, n° 6. Pag. 217.

49. MACFADYEN, NENCKI u. SIEBER. Untersuchungen über chemische Vorgänge im menschlichen Darme. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 28. Pag. 320.

50. GESSNER. Ueber die Bakterien im Duodenum des Menschen. Archiv für Hygiene. 1889. Bd. 9. Pag. 128.

51. JAKOWSKY. Archives des sciences biologiques. Bd. 1. 1892. Pag. 539. (Citaat naar Schmidt und Strasburger.)

52. CIECHOWSKY und JAKOWSKY. Chemisch-bakteriologische Untersuchungen über den Inhalt des Dünndarmes. Arch. f. klin. Chirurgie. 1894. Bd. 48. Pag. 136.

53. MOORE and WRIGHT. Observations on bacillus coli communis from certain specials of animals. America Medical. 29 Maart 1902 (Referaat in Baumgarten's Jahresberichte. 1902. Pag. 306).

54. LEMBKE. Beitrag zur Bakterienflora des Darmes. Archiv für Hygiene. Bd. 26. Pag. 293; Bd. 29. Pag. 304.

55. COHENDY et TISSIER. Article inédite, aangehaald bij Metchnikoff [48].

56. BISANTI. De la flore microbienne du chien. Bulletin de médecine vétér. 1902. Pag. 223.

57. HOROWITZ. Ueber die Bakterien des Verdauungstraktus beim Hunde. Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 52. Pag. 95.

58. ANKERSMIT. Untersuchungen über die Bakterien im Verdauungskanal des Rindes. Centralbl. f. Bakter. I. Orig. Bd. 39. Pag. 359.
59. NEUBAUER. Ueber anaërobe Bakterien im Rinderdarm. Archiv für wissensch. u. prakt. Tierheilkunde. Bd. 31. Pag. 135.
60. HÜTTEMAN. Beitrag zur Kenntnis der Bakterienflora im normalen Darmtraktus des Rindes. Inaug.-Diss. Strassburg, 1905. (Referaat in Baumgarten's Jahresber. 1905. Pag. 793).
61. HEINICK. Beitrag zur Kenntnis der Bakterienflora des Schweinedarmes. Berliner tierärztliche Wochenschr. 1903. n°. 9. Pag. 141. (Ref. in Baumgarten's Jahresber. 1903. Pag. 983).
62. JOEST. Beitrag zur Kenntnis der Bacterienflora des Hühnerdarmes. Ibidem. 1902. n°. 16. (Refer. ibidem. 1902. Pag. 1105).
63. STRASBURGER. Untersuchungen über die Bakterienmenge in menschlichen Fäces. Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. 46. Pag. 413.
64. KLEIN. Die physiologische Bakteriologie des Darmkanals. Archiv für Hygiene. Bd. 45. Pag. 117.
65. EBERLE. Zählung der Bakterien im normalen Säuglingskot. Centralbl. für Bakteriologie. 1896. Bd. 19. Pag. 2.
66. BALLNER. Experimentelle Studien über die physiologische Bakterienflora des Darmkanals. Zeitschr. für Biologie. 1904. Bd. 45. Pag. 380.
67. NOTHNAGEL. Die normal in den menschlichen Darmentleerungen vorkommenden niedersten Organismen. Zeitschr. für klin. Medicin. Bd. 3. Pag. 275.

68. SCHMIDT. Zur Kenntnis der Bakterien der Säuglingsfäces. Wiener klinische Wochenschr. 1892. Pag. 643.

69. ESCHERICH. Die Darmbakterien des Neugeborenen und des Säuglinges. Fortschritte der Medicin. 1885. Bd. 3. Pag. 515, 547.

70. ESCHERICH. Verhandlungen des 17en Congresses für innere Medicin. 1899. Pag. 425.

71. LIBORIUS. Beiträge zur Erkenntniss des Sauerstoffbedürfnisses der Bakterien. Zeitschr. für Hygiene. Bd. 1. Pag. 115.

72. ACHALME. Recherches sur quelques bacilles anaérobies et leur différenciation. Annales de l'Institut Pasteur. 1902. Pag. 633.

73. TAROZZI. Ueber ein leicht in aërober Weise ausführbares Kulturmittel von einigen anaëroben Keimen. Centralbl. f. Bakter. I. Orig. Bd. 38. Pag. 619.

HOOFDSTUK II.

Verschil tusschen obligate en fakultatieve darmflora.

De darminhoud kan onder normale omstandigheden langs twee wegen geïnfekteerd worden, n.l. langs den oesophagus en per anum. Op de eerste wijze komen de bakteriën uit de lucht en de voedingsmiddelen en de mond- en neusmikroben in de maag en verder in duodenum en dunnen darm. Dat ook langs de anaalopening kiemen in den darm doordringen, heeft reeds ESCHERICH aangetoond; hij vond n. l. reeds mikroben in den rektaalinhoud bij zuigelingen op een oogenblik, dat ze van den mond uit nog onmogelijk het rectum bereikt konden hebben.

Door verschillende onderzoekers is aangetoond, dat het maagsap onder gunstige omstandigheden en in vitro ontwikkelingremmend en zelfs bakteriëndoodend werkt.

Bienstock[1] was de eerste, die dit onderzoek stelselmatig verrichtte; hij kwam tot de gevolgtrekking, dat alleen sporen de maag kunnen passeeren, zoodat kokken en sporenvrije bacillen daar te gronde gaan. Zoo algemeen gesteld is deze uitspraak zeker niet juist, de verhoudingen zijn in de maag anders dan in vitro; er mogen veel afsterven, zeker bevat de spijsbrij in het duodenum aangekomen nog talrijke asporogene bakteriën, die nog niet voldoende de inwerking van het maagsap ondervonden hebben; de leege maag, die veel meer aan het experiment beantwoordt, werd o. a. door Kohlbrugge[2] steriel gevonden. Ook de dunne darm moet op de een of andere wijze in staat zijn bakteriën te dooden; in leegen toestand vonden de onderzoekers hem bij verschillende dieren òf steriel, òf althans zeer bakteriearm, zoo Kohlbrugge[2] bij het konijn, Klecky[3] bij den hond, de Giaxa[4] bij het rund.

Op welke wijze dit geschiedt, zullen we in hoofdstuk V bespreken; hier zij er slechts op gewezen, dat deze werkingen bij de onderscheidene bakteriesoorten geheel verschillende resultaten opleveren. Sommige, zooals de mondbakteriën, die toch geregeld worden

aangevoerd, vindt men zelden of nooit in den darm; andere, zooals in de eerste plaats de bacillen uit de coligroep, dus asporogene mikroben, worden steeds daarin aangetroffen, en dat in eene kwantitatieve verhouding, zooals ze nergens in de omgeving van het individu voorkomen.

Op natuurlijke wijze worden dus door het maagdarmkanaal zelf de door haar ontvangen mikroben in twee groepen verdeeld: in bakteriën, die geregeld, en zulke, die slechts nu en dan voorkomen. Alleen onder de eerste groep kunnen de soorten schuilen, die ook van physiologisch belang zijn; onder abnorme omstandigheden kunnen vertegenwoordigers van beide groepen pathologische beteekenis krijgen.

De eerste soort bakteriën, dus diegene, welke in het maagdarmkanaal geen vijandige werking ondervinden, zullen natuurlijk, zoolang ze geregeld worden aangevoerd, ook geregeld in de faeces gevonden worden. De gewichtige vraag is echter, of ze ook in den darm blijven vegeteeren, wanneer ze niet meer van buiten af worden aangevoerd, m. a. w. of er inderdaad obligate darmbakteriën bestaan. Dat men maar niet, zooals zoo vaak geschiedt, eenvoudig alle geregeld in den darm

voorkomende bakteriën obligaat mag noemen, spreekt toch vanzelf. Er is tot heden nog nooit met zekerheid een mikrobe geregeld in den darm gevonden, die zich niet voortdurend in de omgeving bevindt en dus, zij 't dan ook niet altijd in groote hoeveelheid, toch doorgaans met het voedsel naar binnen komt. Dit geldt én voor de coligroep, én voor de geregeld in den darm voorkomende kokkensoorten, én voor de anaërobe rottingsbakteriën, putrificus e. a., die overal aanwezig moeten zijn, daar ze steeds bij vleeschrotting enz. gevonden worden.

Fakultatieve, *wilde* (MILLER [5]), *ektogene* (VAN BAUMGARTEN [6]) darmbakteriën moeten we dus al die noemen, die met het voedsel of met 't doorgeslikte slijm in maag en darm doordringen, hetzij ze niet, hetzij ze slechts voor een gedeelte gedood zijn door 't maagsap, door de antagonistische werking der obligate bakteriën, of door een specifieke werking van het darmepitheel, zooals FERMI [7] en STRASBURGER [8] die aannemen.

Obligaat, *eigenlijk*, *endogeen* zijn dan alleen die bakteriën, die eenmaal in den darm aanwezig, daar steeds gevonden worden, ook als zij niet worden aangevoerd met het voedsel. Deze bakteriën hebben zich geheel

aan de verhoudingen in het maagdarmkanaal aangepast, en ook omgekeerd heeft 't organisme zich aan hunne aanwezigheid gewend. De gevolgen van deze in den loop der eeuwen verkregen aanpassing voor physiologie en pathologie zullen in hoofdstuk V en VI van deze afdeeling uitvoerig worden besproken. In dit hoofdstuk zullen we alleen nagaan, hoe men aantoont, dat er inderdaad obligate bakteriën zijn, en welke er toe gerekend moeten worden.

De meest eenvoudige wijze is wel, het individu gedurende eenigen tijd steriel voedsel toe te dienen en dan na te gaan, welke bakteriën konstant in den darminhoud blijven. Dergelijke proeven zijn genomen door SUCKSDORFF [9], STERN [10], CASCIANI [11], ALBU en EISENSTÄDT [12] en BALLNER [13] bij volwassenen; door ESCHERICH en EBERLE [14] bij kinderen. Deze allen bepaalden er zich voornamelijk toe, de kwantitatieve verhoudingen na te gaan; behalve SUCKSDORFF hebben ze hierin geen verandering kunnen waarnemen. BROTSU [15] heeft bij honden na toediening van gekookt voedsel minder bakteriën gevonden dan na rauw; HAMMERL [16], die eveneens met een hond experimenteerde, heeft daarentegen de kwalitatieve verschillen

bestudeerd; na toediening van steriel voedsel zag hij, dat de gelatine-vervloeiende bakteriën, de schimmels en kokken verdwenen, zoodat hij na eenigen tijd alleen nog coli commune en lactis aërogenes isoleerde. Nadat de nieuwere methoden echter zoovele nieuwe soorten hebben doen vinden, zijn deze proeven niet meer herhaald; wel heeft BELONOWSKY[17] voor korten tijd aan muizen ± 7 maanden lang steriel voedsel gegeven, maar ook hij heeft geen kwalitatieve onderzoekingen verricht, slechts 't aantal mikroben onveranderd gevonden.

We hebben in het vorige hoofdstuk gezien, dat ook verschillende anaëroben en verder de acidophilen en thermophilen geregeld in den darm, althans van den mensch, voorkomen. Moeten we deze nu tot de obligate darmbakteriën rekenen?

Ik heb getracht deze vragen tot oplossing te brengen voor het konijn en den hond. Van een vijftal konijnen en twee honden heb ik de bakteriologische verhoudingen in den darminhoud nagegaan zonder voorafgaande bijzondere voeding; ik kreeg bij de konijnen vrij sterk uiteenloopende resultaten, waarvan drie, in de protokollen (1, 4 en 22) opgenomen, drie typen vormen.

Bij twee (4 en 22) dezer konijnen en één hond (1) heb ik bovendien in de verschillende darmgedeelten den darmwand zooveel mogelijk gereinigd met steriele zoutsolutie, daarna met de entnaald wat slijm afgeschrapt en dit verwerkt. Op deze wijze schakelt men zooveel mogelijk de met de spijsbrij medegevoerde fakultatieve darmbewoners uit.

Wanneer we de drie normale konijnen met elkaar vergelijken en daaruit een gemiddelde samenstellen, dan krijgen we reeds een vrij duidelijk beeld van de verhouding van obligate en fakultatieve darmmikroben. In de maag bevinden zich al de met spijsbrij meegevoerde bakteriën, daarvan komen in de kulturen de nog levende op, vooral sporenhoudende bacillen, verder gelatine-vervloeiende mikrokokken en zelden wat colibacillen. In den loop van den dunnen darm voegen zich hierbij langzamerhand de obligate darmbewoners, allereerst colibacillen, bovendien Gramm-positieve mikrokokken, terwijl daarentegen de overige bakteriën in aantal afnemen. In den dikken darm voegen zich hierbij in vele gevallen anaëroben uit de butyricusgroep, die evenwel bij het konijn niet geregeld voorkomen. Tot in het rectum vindt men

nog restanten van de sporenhoudende terug, daarnaast overwegend coli en mikrokokken. 't Sterkst overwegen de colibacillen in coecum en appendix.

Wanneer we nu daarnaast de verhoudingen nagaan, zooals we die in de platen van den darmwand verkrijgen, dan valt al dadelijk de geringe hoeveelheid op. Bovendien vinden we daarin alleen colibacillen en mikrokokken. De enkele kolonies van mesentericus vulgatus, die bij konijn 22 opkwamen, meen ik te moeten toeschrijven aan een onvoldoende reiniging van het slijmvlies met de zoutoplossing.

Uit deze onderzoekingen blijkt dus duidelijk, dat bij het konijn de obligate darmflora gevormd wordt door colibacillen en gelatine-niet-vervloeiende mikrokokken. Iets bijzonders is het vinden van mikrokokken op het darmslijmvlies, terwijl ik ze in het begin van den darm in de spijsbrij nooit aantrof. Dit is echter in volkomen overeenstemming met de vondsten van TISSIER [18], die bij acht dagen oude konijnen steeds uitsluitend een micrococcus en een niet nader gedefiniëerde diplobacil vond; we weten toch uit ervaringen bij den mensch en andere dieren, dat bij jonge dieren de verhoudingen veel meer het beeld der obligate darmflora naderen.

Ook uit mijn andere proeven, die om andere redenen werden genomen, kunnen dezelfde resultaten afgeleid worden. In aansluiting aan de proeven van HAMMERL [16] en LEMBKE [19] over den invloed van het voedsel op de kwantitatieve en kwalitatieve verhoudingen der darmbakteriën bij honden, en die van BALLNER [13] bij konijnen, heb ik ook dergelijke proeven bij konijnen verricht. Voor het hier beoogde doel zijn natuurlijk alleen bruikbaar die, welke steeds steriel voedsel ontvingen. Bij deze konijnen [1]) nu — waarvan ik twee [2]) uitzonder, omdat ze aan enteritis te gronde gingen — vond ik niet zulke eenvoudige resultaten, als bij bovengenoemde onderzoekingen. Ik vond bij deze konijnen nl. steeds vertegenwoordigers van de subtilisgroep, enkele rottingsmikroben en staphylokokken, al komen deze relatief in veel geringere mate voor dan bij de normale konijnen. We maken hierbij dan ook een fout, die door alle bovengenoemde onderzoekers [3]) is begaan. Al worden nl. geen nieuwe bakteriën meer aangevoerd, toch blijft nog langen tijd in 't onderste

1) Protokol no. 8, 9, 10, 14, 15, 16, 17 en 18.
2) No. 14 en 17.
3) Pag. 156.

gedeelte van het darmkanaal spijsbrij achter, zoodat talrijke mikroben nog niet in kontakt met den darmwand zijn gekomen. Zooals we in hoofdstuk V nog uitvoeriger zullen bespreken, is juist dit kontakt noodig om de darmbakteriën te dooden, terwijl het darmsap slechts groeiremmenden invloed uitoefent. Deze zullen dus in de spijsbrij slechts gedeeltelijk te gronde gaan en gedeeltelijk nog in 't binnenste, zij 't dan ook zwak, kunnen vegeteeren. Wordt nu steriel voedsel toegevoerd, dan vormt dit weer een nieuwen voedingsbodem voor de aanwezige bakteriën, waarvan we door de proeven van Hess [20] en anderen bovendien weten, dat ze onder gunstige omstandigheden den darm in antiperistaltische richting kunnen doorloopen. Het eenige, wat we uit onze proeven kunnen afleiden, is dus, dat bij steriele voeding de tendens merkbaar is, om het obligate darmflorabeeld te bereiken; de fakultatieve darmbewoners verminderen sterk, zonder echter geheel te verdwijnen.

Veel bewijzender zijn de uitkomsten, verkregen bij konijnen [1]), die eenigen tijd gehongerd hebben.

---

1) Protokol no. 2, 3, 5, 6, 7 en 19.

Reeds na zeven dagen hongeren is de invloed duidelijk merkbaar in den geheelen dunnen darm; na 10 dagen zijn ook de verhoudingen in den dikken darm sterk gewijzigd; na 12 dagen vinden we in den geheelen darm nog alleen colibacillen en mikrokokken, alleen uit het coecum komen nog enkele koloniën van een sporenhoudenden bacil tot ontwikkeling. Na 14 dagen vormen de bakteriën uit de coligroep de hoofdschotel, daarnaast vele mikrokokken. Zeer merkwaardig eindelijk zijn de resultaten na resp. 16 en 18 dagen hongeren; in het eerste geval [1]) zien we, dat de colibacillen sterk verminderen, de mikrokokken blijven in even groot getal aanwezig of nemen zelfs iets toe. In het laatste geval [2]) echter kon ik slechts mikrokokken isoleeren.

Wanneer we nu de verschillende resultaten overzien, dan moeten we ons den gang van zaken ongeveer als volgt voorstellen. Reeds boven bespraken we, dat Tissier bij jonge konijnen geen coli of bifidus — zooals bij den zuigeling — maar alleen mikrokokken en een diplobacil heeft gevonden. In den darm van oudere dieren voegen zich daarbij de fakultatieve darm-

1) Protokol 7. 2) Protokol 19.

bakteriën en die uit de coligroep. Dat we deze laatste toch tot de obligate moeten rekenen, al verdwijnen ze bij hongeren eindelijk, kan wèl niet betwijfeld worden; bij absoluut voedselgebrek moeten ze tenslotte wel afsterven.

Wanneer we nu alle mikroben- en voedseltoevoer afsnijden, verdwijnen, zooals te verwachten was, tusschen den 7^{en} en 11^{en} dag de fakultatieve bakteriën, de obligate blijven over en zijn nu geheel aangewezen op elkander, de darmsappen, afgestooten epitheliën, enz. Dit geldt niet geheel voor coecum en colon, daar hierin zelfs na 16 dagen hongeren nog spijsbrijresten konden worden gevonden. En nu blijkt, dat althans bij het konijn de mikrokokken de meer resistente zijn en de overhand krijgen; de coliachtigen verdwijnen, zijn althans kultureel niet meer aantoonbaar. Ik geloof, dat hiermede bewezen is, dat, bij het konijn althans, de mikrokokken tot de obligate darmbakteriën behooren.

Eén ding verlangt echter nog opheldering, nl. hoe het komt, dat de mikrokokken, die toch tenslotte blijken de sterkste te zijn, onder gewone omstandigheden en ook in het begin der hongerperiode zoo ver in hoeveelheid bij de colibacillen ten achteren zijn.

Ik houd mij overtuigd, dat, wanneer men zich de verhoudingen goed voorstelt, dit minder vreemd zal lijken. Zooals we bij de physiologie van den darm bespraken, is door PAWLOW en anderen bewezen, dat de klieren van den darm prikkels ontvangen afhankelijk van het aanwezige voedsel. Eenige dagen na voedselonthouding zijn dus de verhoudingen aan de darmoppervlakte aanmerkelijk veranderd. Nu is het een bekend feit, dat de bakteriën uit de coligroep, zooals ik ook in hoofdstuk III bij de behandeling dezer groep nader zal bespreken, zeer goed groeien op voedingsbodems, waarin zich darmfermenten, 't zij uit gal, pankreas- of darmsap, bevinden, zoo zelfs, dat de groei er in vele gevallen nog intenzer op plaats heeft. Daartegenover staat, dat vele andere bakteriën, waartoe ook de mikrokokken behooren, door deze fermenten in hunnen groei worden belemmerd. We hebben hier dus waarschijnlijk met een biologisch groeiverschil te doen; eerst vinden de colibacillen nog een beteren voedingsbodem, blijven dus in de meerderheid; daarna, als de fermentsekretie ophoudt, komen de mikrokokken onder beter voorwaarden en overgroeien de colibacillen zelfs geheel.

Van de vijf door mij onderzochte honden waren er twee normaal; bij deze laatsten waren de resultaten zoozeer met elkaar in overeenstemming, dat ik het onnoodig heb gevonden beide in de protokollen op te nemen. Bij den daar vermelden hond heb ik tegelijkertijd kulturen gemaakt uit afschrapsel van den goed gereinigden darmwand.

Evenals bij het konijn kunnen we ook hier uit de verschillende protokollen een gemiddelde nemen, om in grove trekken een beeld te krijgen van de verhoudingen tusschen obligate en fakultatieve darmmikroben. In de spijsbrij, die zich in verschillende deelen van den dunnen darm bevindt, al naarmate de verbloeding der dieren korter of langer na den laatsten maaltijd plaats heeft, bevinden zich de met het voedsel meegevoerde bakteriën, waarvan de nog levende in de kulturen verschijnen, en bovendien de obligate in des te grooter getale, naarmate de verwerkte massa uit een lager gedeelte van den darm werd genomen. Uit leege gedeelten van den dunnen darm kwamen verscheidene colikulturen tot ontwikkeling, daarnaast enkele mikrokokken en aan 't eind ook kulturen van den bac. butyricus immobilis; uit de spijsbrij werden bovendien gelatine-

vervloeiende kokken en bacillen, acidophile en obligaat anaërobe bakteriën geïsoleerd. In het coecum krijgen de coli- en butyricusbacillen de overhand over de anderen; dit wordt nog sterker in het colon; terwijl in het rectum en diensovereenkomstig in de faeces de colibakteriën ook den anaëroben de baas worden; eens zelfs kwam geen enkele anaërobe kultuur uit de faeces tot ontwikkeling.

Op de platen van den gereinigden darmwand ontwikkelden zich bijna uitsluitend colibacillen, op één plaat ook enkele mikrokokken; bovendien bleek uit de anaërobe kultuur, dat vanaf de tweede helft van den dunnen darm het darmslijm ook butyricusbacillen bevat; in het mikroskopisch praeparaat van coecum- en colonwand waren coli- en butyricusbacillen ongeveer even sterk vertegenwoordigd. In overeenstemming met hetgeen we reeds bij het konijn bespraken, moeten we dus bij den hond bact. coli commune en bac. butyricus immobilis, misschien ook de mikrokokken, tot de obligate darmbewoners rekenen.

Ook bij honden zou het interessant zijn, de verhoudingen na steriele voeding en na een verschillend aantal hongerdagen te bestudeeren; mij heeft daartoe de tijd ontbroken.

We hebben tot nu toe drie methoden aangegeven, waarop men bij een diersoort de obligate bakteriën kan bepalen:

1°. door zorgvuldig alleen van de gereinigde slijmvliesoppervlakte te enten, waarbij men echter nog vaak kleine fouten maakt door verontreinigingen;

2°. door eenigen tijd steriel voedsel toe te dienen, een methode, waaraan ook nog de reeds vroeger genoemde fout kleeft;

en 3°. door de dieren eenigen tijd te laten hongeren.

Er is echter nog een vierde methode, die ik hier in het kort moet bespreken. Zooals we later zullen zien, is bewezen, dat bij sommige hoogere dieren de normale ontwikkeling onmogelijk wordt, wanneer de darminhoud van de geboorte af steriel wordt gehouden. We moeten dit feit natuurlijk toeschrijven aan de afwezigheid der obligate darmbakteriën. Wanneer we nu kunnen aantoonen, door welke bakteriën deze achteruitgang wordt gestuit, dan weten we tegelijkertijd, dat we deze als obligate bakteriën moeten beschouwen. Op deze wijze nu is SCHOTTELIUS [22]) te werk gegaan. Hij heeft n.l. kuikens steriel doen uitbroeden en ze daarna steriel verpleegd. Nadat de dieren hierdoor in

slechte konditie waren gekomen, diende hij hun met het voedsel colibacillen toe, uit de faeces van andere, normale, kuikens gekweekt. De aldus behandelde diertjes gingen spoedig weer goed groeien en haalden na korten tijd hunne schade grootendeels in. De kontrolediertjes daarentegen bleven in zeer slechte konditie en gingen op den duur dood. Op deze wijze was dus bewezen, dat de colibacillen bij kippen tot de obligate darmbakteriën behooren.

De obligate darmbakteriën hebben zich in den loop der tijden aangepast aan de verhoudingen, die ze in den darm vonden. Dit geldt allereerst voor de verschillende diergroepen; de colibacillen, die bij den mensch voorkomen, vertoonen een sterke overeenkomst met die, welke we bij de verschillende dieren aantreffen; toch zijn er kleine verschillen aan te wijzen, waardoor zich de stammen, uit het darmkanaal der eene groep, onderscheiden van die eener andere groep. Bij den mensch en de huisdieren vinden we meestal bakteriën zeer na gegroepeerd rondom het oorspronkelijk door Escherich geïsoleerde type. Konijnen echter wijken daarvan reeds iets af, de colibacillen bij deze zijn zwak of zelfs niet beweeglijk, en zijn in het algemeen minder intens in hunne

levensuitingen; vogels wijken alweer iets meer af, enz.

Verder geldt het zooeven gezegde over het wederzijdsch aanpassen ook voor elk individu. Elk mensch of dier bezit zijn eigen colistam, die, zooals PFAUNDLER [22]) heeft aangetoond, slechts door het eigen serum duidelijk wordt geagglutineerd. Door deze eigenaardigheid is een bepaalde stam van een heterogene te onderkennen. Ikzelf heb bij konijnen [1]) agglutininen in het bloed kunnen aantoonen tegen de eigen colibacillen, terwijl dit serum op colibacillen, uit den darm van een ander konijn gekweekt, nagenoeg geen werking uitoefende.

Naast dit, misschien meer theoretisch, belang van de verdeeling in obligate en fakultatieve darmbakteriën heeft deze toch ook praktische waarde. De obligaten toch zijn het, die voor de physiologische beteekenis der darmbakteriën zoo goed als alleen in aanmerking komen. De groote wisselingen, waaraan de fakultatieve flora onderhevig is, maakt 't moeilijk, nauwkeurig hun invloed op 't organisme na te gaan; dat deze invloed echter niet groot kan zijn, wordt wel bewezen door het feit, dat het organisme zoo weinig

---

1) Zie voor verdere bijzonderheden Hfdst. VI en Bijlagen, III.

van deze wisselingen bemerkt. Pas onder abnormale omstandigheden, wanneer het weerstandsvermogen in het algemeen en dat van den darm in het bijzonder is verminderd, zullen obligate én fakultatieve darmmikroben — van de laatste natuurlijk alleen diegene, welke op dat oogenblik toevallig in den darm aanwezig waren — pathologische beteekenis krijgen. Over de eerstgenoemde, de physiologische beteekenis, zal hoofdstuk V handelen, over de laatste zal ik het voornaamste in hoofdstuk VI bespreken. Daaraan laat ik de bespreking der verschillende in aanmerking komende bakteriën en hunner voornaamste eigenschappen voorafgaan.

LITTERATUUR.

1. BIENSTOCK. l. c. pag. 146.
2. KOHLBRUGGE. Die Autosterilisation des Dünndarmes. Centralbl. für Bakter. Bd. 29. Pag. 571 en Bd. 30. Pag. 19.
3 KLECKY. Recherches sur la pathogénie de la peritonite d'origine intestinale. Ann. de l'Institut Pasteur. 1895. Pag. 710.
4. DE GIAXA. De la quantité des Bactéries dans le contenu du tube gastro-entérique de quelques animaux. Archive italienne de biologie. 1889. T. 11. Pag. 228.
5. MILLER. l. c. pag. 146.
6. v. BAUMGARTEN. Lehrbuch der pathol. Mykologie. 1890. Bd. I. Pag. 78. (Cit. naar KOHLBRUGGE [2]).
7. FERMI. Ueber die Ursachen, welche die Beständigkeit der Flora intestinalis feststellen. Centralbl. für Bakteriol. Bd. 18. Pag. 705.
8. STRASBURGER in SCHMIDT und STRASBURGER. Pag. 287.
9. SUCKSDORFF. Das quantitative Vorkommen von Spaltpilzen im menschlichen Darmkanale. Archiv für Hygiene. Bd. 4. 1886. Pag. 355.
10. STERN. Ueber Desinfection des Darmkanales. Zeitschr. für Hygiene. 1892. Bd. 12. Pag. 88.
11. CASCIANI. Die Ausscheidung des Schwefeläthers durch den Harn bei .... verschiedener Ernährung, u. s. w. Deutsche medicin. Wochenschrift. 1897. Pag. 247.

12. ALBU und EISENSTÄDT. Ueber die Möglichkeit, die Darmfäulniss zu beeinflussen. Archiv für Verdauungskrankheiten. 1897. Pag. 155.
13. BALLNER. Experimentelle Studien über die physiologische Bakterienflora des Darmkanales. Zeitschr. für Biologie. 1904. Bd. 45. Pag. 399.
14. EBERLE. Zählung der Bakterien im Säuglingskot. Centralbl. für Bakteriol. Bd. 19. Pag. 2.
15. BROTZU. Citaat naar BELONOWSKY [17].
16. HAMMERL. Die Bakterien der menschlichen Fäces. Zeitschr. für Biologie. 1897. Bd. 35. Pag. 352.
17. BELONOWSKY. Zur Frage der Wirkung steriler Nahrung auf die Darmflora. Centralbl. für Bakteriol. I. Orig. Bd. 44. Pag. 322.
18. TISSIER bij METCHNIKOFF. l. c. pag. 149.
19. LEMBKE. Beitrag zur Bakterienflora des Darmes. Archiv für Hygiene. Bd. 26. Pag. 293 en Bd. 29. Pag. 384.
20. HESS. Ueber das Aufwärtswandern der Bakterien im Verdauungskanal. Centralbl. für Bakteriol. I. Orig. Bd. 52. Pag. 190.
21. SCHOTTELIUS. Die Bedeutung der Darmbakterien für die Ernährung. II. Archiv für Hygiene. 1902. Bd. 42. Pag. 48.
22. PFAUNDLER. Eine neue Form der Serumreaktion auf Coli- und Proteusbacillosen. Centralbl. für Bakteriol. 1898. Bd. 23. Pag. 9.

HOOFDSTUK III.

Obligate darmbakteriën.

A. Coligroep.

In het vorige hoofdstuk hebben we gezien, dat elk volwassen dier onder de obligate bakteriën minstens één herbergt, die tot de coligroep behoort. Bij den mensch is dit steeds het bacterium coli commune of een mikrobe, die slechts zeer weinig van dit type varieert.

Allereerst zullen we nu bespreken, wat we hebben te verstaan onder het type *Bact. Coli Commune.*

Morphologie. Het mikroörganisme is in jonge kulturen een kort staafje van ± 0.2 μ dikte en doorgaans 1—3 μ lengte, kan echter ook, vooral in oude kulturen, tot lange draden uitgroeien. Meestal komen de bacillen alléén voor, soms twee aan twee aan de polen vereenigd, een enkele keer in langere ketens. Elke bacil bezit één of meer trilharen, gewoonlijk

4 tot 8, die peritrich zijn gerangschikt. Deze trilharen zijn de oorzaak der *eigenbeweeglijkheid*, die doorgaans matig is ontwikkeld.

Sporenvorming komt bij coli nooit voor.

Door alle aniline-kleurstoffen wordt coli zeer goed gekleurd; alleen in zeer oude kulturen vindt men bij gewone kleuring vaak verscheidene ongekleurde exemplaren, als uiting der involutie. Volgens GRAM blijven colibacillen steeds ongekleurd.

Kultuur: De colibacil groeit op alle voedingsbodems zeer goed, zoowel bij af- als aanwezigheid van zuurstof. Het organisme is dus *fakultatief anaëroob*. Ook voor de reaktie van den voedingsbodem is het zeer weinig gevoelig; het beste groeit het echter bij zwak alkalische reaktie. Zoowel bij kamertemperatuur als bij 37°. in het laatste geval alleen sneller, heeft ontwikkeling plaats. Het behoort tot de weinige bakteriën, die in anorganische voedingsbodems in leven blijven en er zich zelfs in voortplanten.

Op de *gelatine*plaat vertoont coli een karakteristieke groei: de kolonie vormt een min of meer rond, vaak onregelmatig gekerfd, grauw-wit, irizeerend huidje, dat zich over de oppervlakte uitbreidt. De diepe

kolonies zijn klein, wit, rond, en worden doorgaans niet grooter dan een speldeknop. In de steekkultuur heeft een gelijkmatige groei over de geheele lengte plaats, terwijl zich aan de oppervlakte het bovenbeschreven huidje vormt. Vervloeid wordt de gelatine nooit.

Op *Agar* is de groei minder typisch, er wordt een grijswit, doorzichtig, sappig glanzend beslag gevormd, met neiging tot uitbreiding over de oppervlakte, evenals op gelatine.

In *bouillon* veroorzaakt coli een sterke gelijkmatige troebeling, gewoonlijk vormt zich daarbij een dun oppervlakkig huidje; in oudere kulturen ziet men in den regel een fijn slijmig-vlokkig neerslag.

De groei op *aardappel* is weer typisch; daarop wordt, althans wanneer de reaktie niet sterk zuur is, een dik, sappig, licht geelbruin beslag gevormd, dat, ouder geworden, meestal een vuilbruine kleur aanneemt.

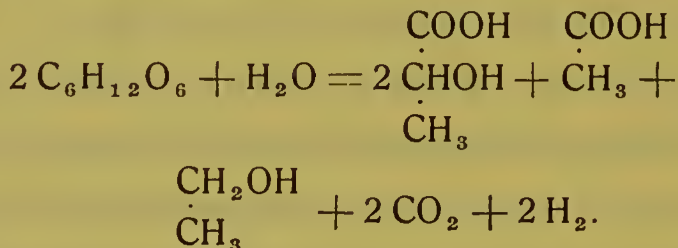
Biologie. a. Kleurstofvorming: Kleurstof wordt alleen gevormd op alkalische of zwak zure aardappelstukjes.

b. Eiwitsplitsing: Pepton wordt door den colibacil aangetast; er wordt H_2S gevormd, soms wat merkaptaan, meestal veel indol, dat, gemakkelijk aantoonbaar, als kenmerk wordt gebruikt. Hoogere eiwitten worden niet

ontleed; zooals we boven zagen wordt ook de gelatine niet vervloeid.

c. *Koolhydraatsplitsing:* Uit de groep der koolhydraten worden verscheidene stoffen door coli vergist; de voornaamste mogen hier volgen:

1. *Glykose:* Uit glykose wordt veel zuur en gas gevormd. Het gas is voor een klein deel koolzuur, voor 't grootste gedeelte waterstof. Het gevormde zuur is azijnzuur, links-melkzuur, inaktief melkzuur, propionzuur en een spoortje mierenzuur, bovendien wordt nog wat aethylalkohol gevormd. Volgens HARDEN [1] verloopt de reaktie ongeveer volgens de formule:



$$2\,C_6H_{12}O_6 + H_2O = 2\,\begin{matrix}COOH\\ \cdot\\ CHOH\\ \cdot\\ CH_3\end{matrix} + \begin{matrix}COOH\\ \cdot\\ CH_3\end{matrix} + \begin{matrix}CH_2OH\\ \cdot\\ CH_3\end{matrix} + 2\,CO_2 + 2\,H_2.$$

De verhoudingen der gevormde stoffen schijnen echter zeer afhankelijk te zijn van de uitwendige omstandigheden. Zoo geeft LEHMAN [2] aan, dat bij streng anaërobe groei hoofdzakelijk melkzuur, in de aërobe kultuur daarentegen voornamelijk azijnzuur wordt gevormd, terwijl ook het draaiingsvermogen van het

gevormde melkzuur sterk wisselt naar de wijze van kultuur. In elk geval kunnen we de pogingen om coli onder te verdeelen naar de stofwisselingsprodukten bij koolhydraatvergisting wel als mislukt beschouwen.

De eigenschap glykose te vergisten wordt gebruikt om coli van andere bakteriën te scheiden; men bezigt daartoe òf glykose-bouillon in gistkolfjes, òf U-vormige buisjes met één gesloten been en let dan op eventueele gasvorming in het gesloten einde, òf men maakt een steekkultuur in glykose-agar, waarin al spoedig gasbellen ontstaan en na 1 à 2 dagen groote scheuren komen door de overvloedige gasvorming.

2. *Laktose*: Laktose wordt op dezelfde wijze aangetast als glykose; er wordt gas en zuur gevormd, die voor 't grootste gedeelte uit dezelfde produkten bestaan, als hierboven bij glykose beschreven is.

Het onderzoek op de laktose-vergisting kan op dezelfde wijze geschieden als bij glykose. Bovendien wordt de eigenschap om zuren uit laktose te vormen, toegepast bij verschillende voedingsbodems, die dienen om coli van naverwante bakteriën, met name den typhusbacil, te onderscheiden.

Allereerst berust hierop het vermogen om *melk* sterk

zuur te maken en te stollen. De snelheid, waarmede dit geschiedt, is afhankelijk van stamverschillen; doorgaans echter treedt de stolling binnen vier dagen in.

Een tweede toepassing is de *Lakmoeswei* volgens PETRUSCHKY [3], waarin de Colibacil onder flinke troebeling en sterke zuurvorming (meer dan 7 % $^1/_{10}$ N.zr.) groeit; het toegevoegde lakmoes dient om het zuur aan te toonen en is tevens bruikbaar als indikator om de hoeveelheid gevormd zuur titrimetrisch te bepalen.

In 1902 hebben v. DRIGALSKI en CONRADI [4] een voedingsbodem aanbevolen, die evenzeer laktose en lakmoes bevat; bovendien is er krystalviolet aan toegevoegd om de meeste vreemde kiemen in hun groei te belemmeren. Coli vormt daarop dikke, roode kolonies; typhus en de meeste der tusschengelegen soorten blauwe kulturen.

Ook ENDO [5] heeft bij den door hem voor faeces-onderzoek aanbevolen voedingsbodem gebruik gemaakt van laktose.

3. Overige *hexosen:* Steeds worden vergist maltose, fruktose, en galaktose, vaak ook sacharose; raffinose nooit.

4. *Pentosen:* Van de pentosen worden, voorzoover deze onderzocht zijn, xylose en arabinose aangetast.

5. *Alkoholen:* Manniet wordt omgezet, dulciet zelden, erythriet nooit.

d. Reduktie: Gereduceerd worden de nitraten en verschillende kleurstoffen. Ook op deze eigenschappen berusten methoden tot scheiding van coli en verwante bakteriën. Van deze is alleen de voedingsbodem van ROTHBERGER [6] van belang, die berust op de eigenschap van coli, neutraalrood te reduceeren tot een licht gele kleurstof met intensief groene fluorescentie, om het daarna te ontkleuren.

e. Weerstandsvermogen: Het bact. coli comm. behoort tot de vrij resistente bakteriën; in 't algemeen is het zoowel tegen hoogere temperaturen, als tegen chemische stoffen iets resistenter dan typhus. Een uitzondering maakt het tegenover malachietgroen, dat in een koncentratie, waarbij typhus nog zeer goed groeit, den groei van den colibacil belet. In verschillende voedingsbodems, 't eerst door LÖFFLER [7] aangegeven, wordt van deze eigenschap gebruik gemaakt om typhus en coli van elkaar te scheiden. Ook coffeïnum bezit de eigenschap coli sterker in zijn groei te remmen dan typhus; hierop berust het „Anreicherungsverfahren" van ROTH [8], FICKER en HOFFMANN [9] voor typhusbacillen,

wanneer deze in het te onderzoeken materiaal tezamen met colibacillen voorkomen.

In het bovenstaande hebben we een karakteristiek gegeven van het typische bact. coli commune. Wel zijn er door verschillende onderzoekers nog andere eigenschappen beschreven; deze zijn echter zoo weinig konstant, dat ze allerminst geschikt zijn om voor definitie-doeleinden te dienen. De eenige, maar dan ook zeer typische eigenschap van coli, die uit al deze onderzoekingen is te destilleeren, is juist de groote veranderlijkheid en veelsoortigheid in eigenschappen, gelijk we die boven o. a. bij de morphologie hebben beschreven.

Het bacterium coli commune behoort tot een groote groep mikroörganismen, waarvan de vertegenwoordigers overal verspreid voorkomen, in de lucht, in het water, in onze voedingsmiddelen. Terwijl ze enkele kenmerken, typisch voor de coligroep, met elkaar gemeen hebben, kunnen ze overigens de meest verschillende kombinaties van eigenschappen vertoonen. Deze eigenschappen gaan zoo geleidelijk in elkander over, dat 't eigenlijk niet mogelijk is van bepaalde soorten te spreken, tenzij men

het bestaan van ontelbare soorten wil aannemen.

Allereerst zullen we in het kort de typische kenmerken der geheele groep bespreken.

Morphologisch gelijken ze alle op 't bovenbeschreven type; ze zijn polymorph en sporenvrij. Alleen in één opzicht komen verschillen voor; er zijn n.l. bacillen, die, overigens geheel op coli gelijkend, alleen door hunne *onbeweeglijkheid* daarvan verschillen. In overeenstemming hiermee bezitten ze dan ook geen zweepharen.

Ook kultureel zijn de verschillen nog gering, ze zijn alle fakultatief anaëroob, groeien meestal typisch op gelatine, vormen een transparant beslag op agar, maken de bouillon sterk troebel, terwijl de aardappelkulturen een vuilgeel tot geelbruin uiterlijk vertoonen; alleen het vliesje op de bouillon wordt bij vele stammen gemist, o.a. bij alle onbeweeglijke variëteiten. Bovendien is de groeisnelheid en de dikte der kulturen bij de verschillende vormen nogal uiteenloopend; op gelatine o. a. ziet men een enkele keer een dikke, slijmige kultuur opkomen.

Sterkere verschillen komen bij de biologische eigenschappen voor. Gelatine wordt nooit vervloeid, al-

thans lijkt 't mij ongewenscht om, zooals o.a. LEHMANN [10] doet, vervloeiende soorten tot de coliachtigen te rekenen. Pepton wordt door alle vormen gesplitst, waarbij steeds H_2S, meestal ook merkaptaan en indol worden gevormd; er zijn echter stammen, die geen indol vormen, al is het waar, dat men bij de meeste schijnbaar niet-indolvormende stammen in oude peptonwaterkulturen sporen indol kan aantoonen, vooral met de scherpe reaktie van EHRLICH [11].

Het onderscheid is vooral gelegen in de verhouding tegenover de verschillende koolhydraten, en wel in de produkten, die bij de gisting worden gevormd. De meesten vergisten glykose en laktose onder zuur- en gasvorming; bij beide kan echter een enkele keer de gasvorming ontbreken, terwijl ook de intensiteit van de zuurvorming zeer verschillend kan zijn. Bij laktose blijkt dit o.a. uit de verhouding tot de melk; sommige stammen vormen zóó snel zuur, dat de melk binnen 24 uur wordt gestold, bij andere laat de stolling 8, 10 zelfs 14 dagen op zich wachten, nog andere zijn in het geheel niet in staat de melk tot stolling te brengen. Bij gebruik van lakmoeswei is het evenwel mogelijk steeds, zij 't dan ook geringe sporen zuur aan te

toonen. Voor de andere koolhydraten zijn de verhoudingen nog weinig onderzocht, voorzoover dit wel is geschied, kon men daarbij nog sterkere verschillen aantoonen.

Wat het reduceerend vermogen betreft, schijnen alle in staat te zijn uit nitraat nitriet te vormen. Voorzoover uit de litteratuur blijkt, groeien niet alle typisch op den neutraalrood-agar van ROTHBERGER; o.a. ROSENBERGER [12] beschrijft een paar afwijkende stammen.

Al deze verschillende stammen kunnen in de omgeving van den mensch voorkomen en dus te gelegener tijd in den darm geraken. Toch bewegen zich de stammen, die zich als obligate darmbewoners aan de darmverhoudingen hebben aangepast, tusschen veel engere eigenschapsgrenzen.

Wanneer men de litteratuur en de leer- en handboeken doorleest, dan blijkt, dat in den menschelijken darm vooral twee typen uit de coligroep voorkomen, de eigenlijke colibacil en de bac. lactis aërogenes of acidi lactici, want deze beide zijn volgens de laatste onderzoekingen van KRUSE, WÜRTZ en LENDET [13] wel als identiek te beschouwen.

1. De in den menschelijken darm voorkomende coli-

stammen verschillen slechts weinig van het bovenbeschreven type. Ze zijn alle beweeglijk, van zwak tot zeer sterk, vormen alle indol, alleen bestaan er groote kwantitatieve verschillen. Melkstolling heeft steeds plaats, alleen bij den eenen stam zeer snel (binnen 24 uur), bij anderen langzamer (na 4 tot 10 dagen). In glykose-voedingsbodems worden steeds gas en zuur gevormd. In lakmoeswei ontstaat steeds meer dan 7⁰/₀₀ Norm. zuur, zij 't dan ook vaak pas na 14 dagen groei. Maltose, fruktose, galaktose, xylose, arabinose en manniet worden steeds vergist, sacharose zeer vaak, dulciet zelden.

2. Daarnaast vinden we dan, vooral in den zuigelingendarm (zie Hoofdstuk I), het onbeweeglijke bact. lactis aërogenes. Ook dit organisme is niet geheel konstant in zijn eigenschappen; het onderscheidt zich van het vorige, behalve door zijn onbeweeglijkheid, door een veel intenzere vergisting der koolhydraten, waarbij vooral veel gas wordt gevormd, o.a. wordt in melk meestal een sterke gasontwikkeling waargenomen; de indolvorming is afwezig of zeer zwak, dit laatste weet men pas sinds de scherpe reaktie van EHRLICH; eindelijk is de kultuur op gelatine gewoonlijk slijmig,

kan een enkele keer ook vrij droog zijn en komt dan met die van een coli-kolonie overeen. Mikroskopisch onderscheiden ze zich van coli, doordat de afzonderlijke bacillen onderling gescheiden zijn door een licht gekleurde slijmmassa en dus niet vlak tegen elkander liggen. Deze eigenschappen, behalve de houding tegenover koolhydraten, stempelt het bact. lactis aërogenes tot een overgangsvorm naar de kapselbacillen. zooals o.a. den bac. pneumoniae; GRIMBERT en LEGROS[14] houden beide zelfs voor identiek. Daartegenover staat, dat HARRISON[15] uit melk onder 66 stammen naast een typisch bact. coli commune en een typisch bact. lactis aërogenes alle mogelijke overgangsvormen kon isoleeren; BURRI en DÜGGELI[16] hebben hetzelfde resultaat verkregen bij een 65-tal stammen; hierdoor wordt dus anderzijds de verwantschap met coli voldoende gedemonstreerd.

Terwijl dus in de omgeving van den mensch bacillen uit de coligroep in de meest grillige verscheidenheid van eigenschappen voorkomen, wijken de vertegenwoordigers dezer groep in zijn darmkanaal weinig van deze twee typen af. Hieruit blijkt weer, dat we niet eenvoudig maar te doen hebben met toevallige bewoners van het voedsel, maar met een selektie van den

darm, waardoor deze tot obligate darmbewoners worden.

Minder eenvoudig dan bij den mensch zijn de verhoudingen bij de onderzochte dieren. MOORE en WRIGHT [17]) isoleerden bij een groote reeks dieren coliachtige bacillen en vonden bij alle twee variëteiten, één, die glykose en laktose en één, die bovendien nog sacharose vergist. LEMBKE [18] heeft uit hondenfaeces twee van het type afwijkende colistammen geïsoleerd, die hij zelfs afzonderlijke namen heeft gegeven, n.l. bact. coli anindolicum, in alles op een gewonen colibacil gelijkend, met uitzondering van de indolvorming, en bact. coli anaërogenes, dat onbeweeglijk was en uit de koolhydraten geen gas, maar slechts zuur produceerde. De grootste verscheidenheid hebben CUSHING en LIVINGOOD [19] gevonden; zij isoleerden uit den dunnen darm van honden coli commune, coli anaërogenes, paracoli, enteritisachtigen en lactis aërogenes. Andere onderzoekers, die bij vogels en zoogdieren bacillen uit de coligroep vonden, hebben niet nauwkeurig op eventueel afwijkende eigenschappen gelet. Sommigen geven alleen aan, dat ze coli commune vonden, zonder de eigenschappen te vermelden, anderen vermelden alleen

die eigenschappen, welke we boven als groepeigenschappen beschreven.

Op de in hoofdstuk I aangegeven wijze heb ik uit faeces en darminhoud van honden en konijnen verschillende colistammen geïsoleerd. Bij de 23 in de protokollen opgenomen konijnen heb ik 45 tot deze groep behoorende stammen gevonden. De eigenschappen dezer stammen loopen nog vrij veel uiteen; toch vond ik bijna bij elk konijn er één, die vrijwel met het beschreven type coli commune overeenkwam, daarnaast bijna steeds één van een min of meer afwijkend type, in vele gevallen vrijwel overeenkomend met het type lactis aërogenes. Bij drie konijnen kon ik nog een derden stam isoleeren, bij één zelfs vier; daarentegen vond ik bij vier konijnen slechts één, bij één zelfs geen enkelen tot deze groep behoorenden stam. Dit laatste is het in het vorige hoofdstuk reeds besproken konijn, dat 18 dagen gehongerd had.

Voor bijzonderheden verwijs ik naar de desbetreffende lijst in de bijlagen, ik zal hier alleen de m. i. belangrijke eigenschappen bespreken.

Van de 45 stammen vertoonden er 32 min of meer duidelijke beweeglijkheid. Om later te noemen redenen

zal ik stam C^{12} niet bespreken; bij de overige was de indolreaktie meestal niet sterk, vaak zelfs zeer zwak of niet waar te nemen; slechts in drie gevallen was deze zeer sterk, ongeveer van de intensiteit der laboratoriumstammen; deze waren alle drie geïsoleerd bij konijnen, die gedurende eenigen tijd uitsluitend met eiwit gevoed waren (n.l. konijnen 8 en 16 uitsluitend met serum, 9 uitsluitend met kippen-eiwit).

Wat betreft den groei op de gewone voedingsbodems werden geen noemenswaardige verschillen genoteerd.

In de verhouding tot de koolhydraten daarentegen heb ik vrij groote verschillen gevonden. Op één stam, C^{6}, na tastten alle glykose aan, van deze 30 vergistten er 23 ook laktose. Deze laatsten stolden de melk binnen 14 dagen, wisselend tusschen 24 uur en 14 dagen; lakmoeswei werd intens rood onder troebeling; in ROTHBERGER's neutraalroodagar had sterke gasontwikkeling plaats, terwijl de roode kleur in een gele met groene fluorescentie veranderde, na 2 tot 3 dagen was meestal volkomen ontkleuring ingetreden. Bovendien vertoonden al deze stammen de indolreaktie, zij 't dan ook vaak alleen met EHRLICH's reagens; ik had dus met typische colibacillen te doen. Ten opzichte van

sacharose en dulciet, de beide koolhydraten, die ik bovendien nog onderzocht, verhielden de genoemde stammen zich zeer verschillend. Vijftien lieten de sacharose onveranderd, twee vormden er zuur uit, zes bovendien gas; elf tasten dulciet niet aan, de twaalf overigen vormden er zoowel gas als zuur uit. Deze eigenschappen waren weer zeer verschillend over de onderscheiden stammen verdeeld, zoodat acht beide koolhydraten onveranderd lieten, vijf beide vergistten, drie alleen sacharose, zeven alleen dulciet aantastten.

Bij zeven konijnen (Nos. 1, 4, 8, 10, 14, 15 en 17) heb ik beweeglijke stammen gevonden, die de melk niet stolden, waarmede in overeenstemming was, dat ze laktosebouillon onveranderd lieten (geen gasvorming, geen kleuring der toegevoegde lakmoes), behalve C^7, die zwakke roodkleuring vertoonde. Door hunne eigenschappen behooren deze dus tot de paracoligroep; onderling verschilden ze echter weer sterk. Twee waren feitelijk niet te onderscheiden van bakteriën uit de enteritis-paratyphus-B-groep; deze waren zeer sterk beweeglijk, vormden geen indol, kleurden lakmoeswei aanvankelijk zeer zwak rood, later zwak blauw; ook de overige eigenschappen waren aanwezig, zooals uit de

tabel blijkt (C^{30} en C^{36}). De sacharosevergisting, die ze beide vertoonden, komt daarentegen bij paratyphus-B Schottmüller en Longcope niet voor, evenmin bij Enteritis Gärtner, wel heb ik ze bij andere bacillen uit deze groep waargenomen, n.l. bij een bac. bovis morbificans Basenau, bij een der drie typhus-murium-stammen van het bakteriologisch laboratorium te Leiden en bij een bacil, door Prof. VAN CALCAR tijdens een enteritisepidemie te Hellendoorn geïsoleerd; deze eigenschap is dus geen reden ze niet tot deze groep te rekenen. Bovendien waren ze beide zeer pathogeen voor muizen en cavia's; ook heb ik nog getracht, er een enteritis bij een konijn mede op te wekken, echter met negatief resultaat.

Van de vijf overige, tot de paracoligroep te rekenen bacillen, die dus melk niet stolden en behalve de lichte roodkleuring bij bacil C^{7} laktosebouillon onveranderd lieten, vormden drie indol, twee weinig, C^{16} vrij veel. Deze laatste vormde uit sacharose zuur en gas, de vier overigen niet. In tegenstelling met het resultaat, in laktosebouillon verkregen, kleurden ze lakmoeswei zwak rood, ze vormden dus wel éénig zuur uit laktose, maar te weinig om de zwak alkalische bouillon te neu-

traliseeren of zuur te maken [1]). Daar ze eenigszins in hunne eigenschappen naderden tot de enteritisgroep, heb ik ze op pathogeniteit onderzocht.

Daarbij bleek alleen C^{16} sterker virulent te zijn dan een colibacil; de andere waren slechts zeer zwak of zelfs in 't geheel niet pathogeen.

Van de beweeglijken rest mij nog één stam te bespreken, die tot geen enkele bekende ondergroep behoort. Bacil C^{6} is zwak beweeglijk, gelijkt morphologisch en kultureel geheel op een colibacil, alleen is de groei zeer langzaam; indolreaktie kon in oude noch jonge peptonwater- of bouillonkulturen worden waargenomen; hij laat glykose en sacharose onaangetast, maar vormt in laktose- en dulciet-bouillon èn gas èn zuur, beide echter niet sterk; melk wordt na 10 à 12 dagen gestold. Wanneer hij nu ook glykose aantastte, dan zouden we hem voor een gewonen colibacil met zeer weinig intenze levensuiting kunnen houden, thans is 't een afwijkend type, zooals o. a. DYAR en KEITH [20] uit den darminhoud van een paard geïsoleerd hebben; ook komt een dergelijk type voor bij

1) Zooals bekend is, wordt lakmoeswei steeds nauwkeurig neutraal gemaakt.

bacillen, door TERBURGH [21] uit Amsterdamsch grachtwater gekweekt. Een bacil, die evenzeer glykose niet, laktose wel vergist, heeft KUWABARA [22] uit typhusfaeces gekweekt, deze vertoonde echter overigens de eigenschappen van een typhusbacil, waarvan onze bacil verschilt door zijn zwakke beweeglijkheid, zijn duidelijken groei op aardappel en zijn, zij 't ook zwakke, reduktie van ROTHBERGER's voedingsbodem.

Van de onbeweeglijke stammen vertoonden zes geheel het type van het bact. lactis aërogenes, dat in de groote coligroep een afzonderlijke ondergroep vormt. Ze bezaten slijmige omhulsels op de verschillende voedingsbodems, wat zoowel makroskopisch, als mikroskopisch in het gekleurd praeparaat te zien was; bovendien waren ze onbeweeglijk, vormden geen indol, vergistten glykose, laktose en sacharose, en ontwikkelden gas in bouillon. Ook twee verdere stammen, C^4 en C^{34}, aarzel ik niet, hiertoe te rekenen, al was de slijmvorming zoowel makroskopisch als mikroskopisch twijfelachtig. Hierdoor vormden ze echter reeds een overgang naar de coligroep in engeren zin, C^4 nog meer dan C^{34}, daar ik bij dezen stam ook geen gasvorming in bouillon heb kunnen waarnemen. Nog dichter bij coli

commune staat C^{38}; tegenover de koolhydraten verhield hij zich als lactis aërogenes, daarbij was de groei op gelatine als deze; mikroskopisch was echter niets van een bakterieomhulsel te zien, de bacillen lagen, zooals bij typische coli, vlak naast en tegen elkander; bovendien was er zwakke indolreaktie waar te nemen. Deze stam was waarschijnlijk onbeweeglijk; alleen bij 't eerste onderzoek heb ik „zwak beweeglijk" genoteerd, maar dit later nooit meer kunnen waarnemen. Hij behoort dus tot de overgangsvormen, door Burri en Düggeli [16] beschreven en waarvoor ze nog den naam bac. acidi lactici willen behouden.

Bacil C^{21} gelijkt mikroskopisch en door zijn kultuur op gelatine op een lactis aërogenes; ook vormde hij geen indol. Op aardappel groeide deze bacil echter slecht; gasvorming in bouillon had niet plaats, maar vooral afwijkend was de verhouding tot de koolhydraten: laktose en sacharose bleven onveranderd, dientengevolge werd de melk niet gestold; hij verhield zich dus tot den lactis aërogenes als een paracoli tot coli commune.

Eindelijk blijven nog drie stammen ter bespreking over: C^{10}, C^{18} en C^{26}. Alle drie waren onbeweeglijk, vorm-

den geen indol, en geen gas in één der onderzochte koolhydraathoudende voedingsbodems. Door C^{10} werd uit glykose en laktose weinig, door C^{26} vrij veel zuur gevormd, C^{18} kleurde alleen glykose-lakmoesbouillon zwakrood. C^{26} groeide op de gewone voedingsbodems als een typische coli, C^{10} en C^{18} op bouillon, agar en gelatine ongeveer als typhus; op aardappel was de groei van C^{10} als typische coli, die van C^{18} afwijkend, n.l. glanzend wit, zooals men bij sommige mikrokokken waarneemt. Mikroskopisch waren het alle drie korte, plompe staafjes, C^{18} zelfs zoo kort, dat ik langen tijd twijfelde, of ik niet met een Gram-negatieven mikrokok te doen had; 't vinden van eenige langere staafjes in zeer oude bouillonkulturen en de groei op neutraalroodagar heeft tenslotte den doorslag gegeven.

Bij de vier honden, in de protokollen opgenomen, heb ik veel eenvoudiger verhoudingen met betrekking tot de coligroep gevonden. Alle vier hadden in hun darminhoud een typisch bact. coli commune, goed beweeglijk, met sterke indolreaktie, alleen verschillend in hunne verhouding tot dulciet, zooals trouwens bij de colibacillen van den mensch eveneens het geval is.

Twee van de vier herbergden een typischen lactis-

aërogenesstam, die bij beide volkomen gelijk was. Buitendien vond ik bij alle vier een nog eenigszins afwijkenden stam. Die bij hond 1, n.l. C^{48}, was een typisch bact. coli commune, slechts van den anderen stam uit denzelfden darm verschillend, doordat hij sacharose onveranderd liet. Stam C^{51} was mikroskopisch en makroskopisch in zijn groei op de voedingsbodems een typische lactis aërogenes, echter in zijn verhouding tot de koolhydraten week hij er vrij sterk vanaf; hij stolde geen melk, liet sacharose onveranderd en vormde noch in glykose- noch in laktosebouillon gas, bovendien was de zuurvorming uit laktose bijna niet noemenswaardig. Stam C^{53} leek mikroskopisch en kultureel op coli commune, vormde ook zeer sterk indol, maar stolde de melk niet, vormde geen gas of merkbaar zuur in laktosebouillon; Petruschky's lakmoeswei werd echter zwakrood gekleurd. Bij hond 4 isoleerde ik een bacil van het type door Lembke[18] indertijd bact. coli anaërogenes genoemd, en een derden bacil, die kultureel, vooral in zijn groei op gelatine, eenigszins op lactis aërogenes geleek, maar beweeglijk was en indol vormde, bovendien in laktosebouillon alleen zuur en geen gas ontwikkelde.

Resumeerende isoleerde ik dus vijf typische coli-stammen, twee typische lactis-aërogenesstammen, één coli anaërogenes, één tusschenvorm tusschen coli comm. en coli anaërogenes, één overgangsvorm tusschen coli comm. en lactis aërogenes, en een atypischen lactis aërogenes.

We zouden hiermee de bespreking der coligroep kunnen eindigen, ware het niet, dat twee eigenschappen zeer bijzondere beteekenis bezitten juist voor de physiologie van den darm, n.l. 1⁰ de groei op voedingsbodems, waaraan darmfermenten zijn toegevoegd, en 2⁰ de groote veranderlijkheid in eigenschappen, waaraan de vertegenwoordigers der coligroep en naverwante mikroben onderhevig zijn.

1⁰. Reeds hierboven hebben we gezien, dat het maagsap onder normale omstandigheden in staat is, bakteriën niet alleen in hun groei te belemmeren, maar zelfs deze te dooden, en dat in zulk een mate, dat onder ideale omstandigheden in vitro volkomen steriliteit verkregen wordt. Door latere onderzoekingen nu is bewezen, dat deze werking geheel afhankelijk is van het in voldoende sterkte aanwezige zoutzuur; zuiver pepsine is volkomen onwerkzaam gebleken.

Voor de verschillende in den darm gesecerneerde stoffen geldt dit echter niet. Gal is niet alleen onschadelijk voor bakteriën, maar zet zelfs verschillende mikroben tot verhoogden groei aan. In overeenstemming daarmee wordt hij voor voedingsbodems gebruikt. CONRADI[23] bezigt gal als „Anreicherung" voor typhusbacillen, MATZUSCHITA[24] deelt mede, dat onder de vele door hem onderzochte voedingsbodems diegene, waaraan gal was toegevoegd, het meest geschikt waren ter isolatie van darmbakteriën in het algemeen. In overeenstemming met de ervaringen van STRASBURGER[25] heb ook ik [1]) bij verminderde of algeheel opgehouden galsekretie de totale bakteriehoeveelheid zien verminderen; een bewijs te meer, dat gal den groei eer aanzet, dan verzwakt.

Aan het darmsap en de pankreasprodukten heeft KOHLBRUGGE[26] een bakteriëndoodende kracht toegeschreven, zonder echter daarvoor experimenteele bewijzen aan te voeren. MACFADYEN[27] en later FALK[28] hebben de werking van verschillende fermenten, waaronder pankreastrypsine, op bakteriën onderzocht en niet den minsten invloed op hun groei kunnen waarnemen. LEUBUSCHER[29]

---

1) Zie verder Hoofdstuk V.

onderzocht op dezelfde wijze sterielen succus enteriticus en pankreatisch perssap en zag eer vermeerderden, dan verminderden groei. Deze onderzoekers beperkten hun onderzoek tot bact. coli, enkele vibrionen, en in één geval (LEUBUSCHER) tot typhusbacillen. Zij lieten het ferment eenigen tijd op bakterie-emulzies inwerken, goten na verloop van bepaalde tijdsintervallen gelatineplaten en telden daarna het aantal opgekomen kolonies. Wanneer men hun protokollen goed met elkander vergelijkt, dan zijn de resultaten niet zoo sprekend (vooral niet bij LEUBUSCHER), als door hen aangegeven wordt. Deze laatste vond meestal na korte inwerking een vrij sterke vermindering en pas na langeren tijd werd deze door een sterke vermeerdering weer geëvenaard.

Ikzelf heb talrijke leden van de typhus-coligroep op verschillende wijzen aan de inwerking van gal en pankreassap blootgesteld. Eerst heb ik geëxperimenteerd op de wijze van bovengenoemde onderzoekers. Ik bereidde met physiologisch zout verschillende verdunningen van ossengal, van sap van versche hondenpankreas (zelf steriel bereid) en van de pankreatinepraeparaten uit den handel. Met behulp van deze

vloeistoffen heb ik emulzies van agarkulturen bereid en deze daarna in de broedstoof geplaatst. Terstond en na 4, 8 en 12 uur[1]) inwerking werd telkens één c.M³. tot gelatineplaten verwerkt, en daarna het aantal opgekomen kolonies geteld.

Bovendien heb ik 2 % Agar bereid, waaraan in verschillende verhoudingen een der bovengenoemde stoffen was toegevoegd, en heb daarop de onderzochte stammen geënt.

Onderzocht werden vijf verschillende colistammen (drie uit faeces, één uit urine, één uit water), drie typhus-stammen, vier paratyphus-A-stammen, drie paratyphus-B-stammen, één typhus murium, één sui pestifer, één enteritis Gärtner, één enteritis zonder nadere aanduiding, één bovis morbificans Basenau en drie aan coli verwante, variabele stammen, die ik straks nog nader bespreken zal.

Tot in een verdunning van $^1/_{100}$ heb ik een zeer duidelijke groeibevorderende werking van ossengal kunnen waarnemen en dat wel bij *alle* bovengenoemde stammen, doch verreweg 't sterkst bij typhus en de paratyphi.

---

1) Voor vergelijking met de normale verhoudingen in den darm was dit laatste eigenlijk onnoodig.

Met de pankreaspraeparaten heb ik verschillende resultaten gekregen. Bij de eerste reeks proeven met twee handelspraeparaten (pancreatinum siccum en glycerinum c. pancreatico 10 %) kon ik een duidelijke groeibevordering waarnemen voor alle colistammen, enteritisachtigen en de tot de paratyphus-B-groep behoorende soorten; het duidelijkst bij eerstgenoemden. Het onderzoek werd verricht met 5, 4, 3 en 2 % oplossingen, steeds met hetzelfde resultaat, en met 1 en ½ % oplossingen, waarbij de versterkte groei alleen nog voor 4 colistammen en één variabele stam duidelijk was. Typhus en paratyphus-A daarentegen groeiden absoluut niet op 1 % pankreatine-agar en hoogere koncentraties; typhus zwak en paratyphus-A goed op ½ % agar; beide in normale sterkte op ¼ % voedingsbodems.

De direkte werking van pankreatine op agarkultuuremulzies in physiologisch zout was minder duidelijk; alleen colibacillen groeiden er sterk in, de andere alleen in 3 en 5 % oplossingen; typhus en paratyphus-A groeiden absoluut niet, stierven echter ook slechts zeer langzaam af.

De tweede proevenreeks, met versch pankreassap

van den hond verricht, heeft zich slechts tot enkele stammen bepaald, twee colistammen [1]), een enteritis Gärtner, een paratyphus-B, een paratyphus-A en twee typhusstammen. De resultaten waren niet zoo sprekend. Alleen de uit den hond geïsoleerde colistam vertoonde een duidelijk versterkten groei; bij den anderen colistam was het minder bewijzend, zoo ook bij de overige stammen.Typhus, paratyphus-A en paratyphus-B groeiden wel zeer zwak, maar van een absolute groeiremmende werking was hierbij geen sprake.

Resumeerende hebben we dus kunnen konstateeren, dat de darmfermenten op de meeste leden der coligroep, althans zeker op degenen, die physiologische beteekenis hebben, een duidelijk groeibevorderende werking uitoefenen. De belangrijkheid dezer waarneming zal nog nader in hoofdstuk V besproken worden.

2⁰. Thans nog iets over de variabiliteit in de colityphusgroep.

In 1894 heeft Rodet[30] een zeer lezenswaardige monografie uitgegeven over variabiliteit in de bak-

1) Eén laboratoriumstam en één uit een hond geïsoleerde stam, n.l. C^{46}.

teriologie. Hij bespreekt daarin alle toen bekende feiten over dit onderwerp; daarbij blijkt steeds de coli-typhusgroep de meest eklatante voorbeelden te leveren. Hij gaat zelfs zoover hieruit te besluiten, dat de geheele groep van coli tot typhus een enkele soort is, die door haar sterke variabiliteit in de verschillende omstandigheden, waaronder ze leeft, ver uiteenloopende eigenschappen vertoont. Sedert zijn de verschilpunten tusschen de beide uiterste leden dezer groep veel duidelijker en scherper omlijnd geworden, en het is minder dan ooit gewenscht van één soort te spreken.

Met onze tegenwoordige kennis is 't vrij goed mogelijk de geheele groep af te scheiden van alle overige bakteriën, zoodra men deze echter weer in soorten wil verdeelen, stuit men op onoverkomelijke moeilijkheden.

In de eerste plaats danken we deze moeilijkheid aan de ontelbare overgangsvormen, die op zich zelf reeds het trekken van scherpe en natuurlijke grenzen onmogelijk maken. Bleef het nu nog hierbij, dan zouden we, evenals zoo vaak op het groote biologische gebied, eenvoudig eenige sprekende typen hebben aan

te nemen en de overgangsvormen tot die soort moeten rekenen, tot welks type hun eigenschappen het meest naderen. De eenige vraag ware dan slechts, hoevele typen er aangenomen moesten worden. Men zou b.v. kunnen nemen bac. pneumoniae, bact. coli commune, bac. enteritidis, bac. typhi en bac. dysenteriae. Verder zou de wenschelijkheid te bespreken zijn, onder de overgangsvormen tusschen bac. pneumoniae en bact. coli nog een of twee typen, n.l. bact. lactis aërogenes en event. bac. acidi lactici op te nemen; dan tusschen coli en enteritisbacil nog bac. paracoli; tusschen laatstgenoemde en typhus nog een type paratyphus-B, waartoe dan verschillende bacillen der haemorrhagische septichaemie der dieren behooren; tenslotte naast typhus nog een paratyphus-A, naast dysenterie een paradysenterie, al naarmate daaraan praktisch behoefte bestaat.

Maar de zaak is zoo eenvoudig niet; de variabiliteit is zóó sterk, dat bij een vasthouden aan bovengenoemde soorten éénzelfde stam vaak het éene oogenblik tot de éene, een volgend oogenblik tot een andere soort behoort. Dat ik hierin niet overdrijf, zal ik aan de hand van de meest sprekende voorbeelden uit

de litteratuur en uit mijn eigen ervaring bewijzen.

Op kleinere variaties in de eigenschappen van bact. coli is reeds van het begin af door ESCHERICH[31] en talrijke andere onderzoekers de aandacht gevestigd, maar ook de voor coli als typisch geldende eigenschappen blijken aan variatie onderhevig te zijn.

RODET[30], BABES[32] en BURK[33] beschrijven colistammen, die op *gelatine* typisch groeien en na eenige keeren overenten op dezen voedingsbodem een kultuur vormen, die geheel gelijk is aan die van bact. lactis aërogenes.

Ook ten opzichte van het vermogen, om koolhydraten te vergisten, zijn talrijke variaties waargenomen. De *sacharose*gisting, die lang niet bij alle typische colistammen voorkomt, is 't meest aan variatie onderhevig. REVIS[34] zegt zelfs, dat de sacharosegisting bij *alle* door hem waargenomen colistammen zeer variabel was. BURRI en DÜGGELI[16], die een uitgebreid onderzoek over de coli-aërogenesgroep verricht hebben, zagen zoowel coli- als lactis-aërogenesstammen hun sacharosevergistend vermogen verliezen.

Belangrijker is de verandering der *laktose*vergisting, daar een stam door het verlies van deze eigenschap

niet meer gerekend kan worden te behooren tot de soort bact. coli commune.

Op den voedingsbodem van DRIGALSKI-CONRADI zal een dergelijke stam eerst als coli, later als paratyphus-B en enteritis groeien of omgekeerd. BURK[33] heeft een paar stammen beschreven, die op dezen voedingsbodem z.g. „nachbläuen" vertoonden. LESAGE[35] heeft bij een dysenterielijder een stam geïsoleerd, die laktose eerst wel, na eenigen tijd niet, daarna weer wel vergistte. RÉMY[36] beschreef een stam, die laktosevergisting en indolvorming onder bepaalde omstandigheden verloor. Stammen, die de tegenovergestelde eigenschap vertoonden, zijn beschreven door RODET[30], MOUTIER[37], MASSINI[38], BURK[39] en SAUERBECK[40]. De laatste drie geven aan den door hen waargenomen stam den specialen naam bact. coli mutabile. Merkwaardig bij deze gevallen is, dat gelijktijdig met het verschijnen van het gistingsvermogen ook steeds indolvorming optreedt. KLOTZ[41] eindelijk heeft een stam beschreven, die in korten tijd de eigenschap verkreeg, èn om laktose èn om sacharose te vergisten èn om indol te vormen, en deze eigenschappen even snel weer verloor.

Virulentie en *agglutinabiliteit* zijn bij colibacillen weer

zóó sterk aan variatie onderhevig, dat het ondoenlijk en overbodig is alle mededeelingen hieromtrent te bespreken. Bijzonder vermeldenswaardig is het geval van CANY[42]; deze onderzoeker isoleerde bij een patient een colistam uit de faeces voor en na kalomeltoediening; de eerste werd wel, de tweede niet door het eigen serum van den patient geagglutineerd, terwijl hij kon uitsluiten, dat een nieuwe colistam in het darmkanaal was doorgedrongen en de oude stam verdreven had, wat trouwens reeds a priori zeer onwaarschijnlijk zou zijn.

Veel zeldzamer, maar daarom ook des te interessanter zijn de waarnemingen van eigenschapswisseling bij de andere leden der typhus-coligroep. Het talrijkst zijn de mededeelingen over virulentiewisseling in de groep der dierseptichaemieën.

In 1897 heeft PECKHAM[43] een typhusstam beschreven, die onder bepaalde omstandigheden indol vormde.

KUWABARA[22] heeft 4 typhusachtige bacillen uit faeces geïsoleerd, die laktose en sacharose aantastten, na 12 à 15 generaties was deze eigenschap verdwenen.

ERNST[44] beschrijft een typhusbacil, die aanvankelijk onbeweeglijk en inagglutinabel was, maar vanaf de

achtste generatie waren beide eigenschappen weer normaal aanwezig.

Rémy[36] zag, dat typhus na eenigen tijd gemeenschappelijk met coli gegroeid te hebben, zijn agglutinabiliteit verloor.

Altschüler[45] liet een typhusstam eenigen tijd op steriele placentastukjes groeien; de stam verloor zijn agglutinabiliteit, begon dikker op aardappel te groeien en in lakmoes alkali te vormen; na 3 à 4 weken was deze eigenschap weer verdwenen.

Eindelijk heeft Almquist[46] een typhusstam eenigen tijd laten groeien op gesterilizeerden, rottenden mest en op deze wijze een variatie verkregen, die inagglutinabel was en waarbij hij beweert konidiënvorming te hebben opgemerkt.

Mijn eigen onderzoekingen over de variabiliteit in de typhus-coligroep hebben met eenige onderbrekingen ruim drie jaren geduurd. Deels gebruikte ik daarvoor oude laboratoriumstammen, deels zelf geïsoleerde, versche stammen. Al deze stammen werden geregeld om de 10 à 14 dagen overgeënt en met tusschenpoozen van drie à vier maanden op al hunne eigenschappen onderzocht.

Kleinere variaties, vallende binnen de grenzen van een bepaalde soort heb ik bij alle stammen op één na, een laboratorium-typhusstam, waargenomen. Het grootst waren de schommelingen bij de stammen uit de coli- en enteritisgroep, kleiner bij de paratyphus-, zeer gering bij de typhusstammen. Bovendien waren de wisselingen bij éénzelfden stam het sterkst kort na de isolatie en wanneer ik dezen eenigen tijd achtereenvolgens op zeer verschillende voedingsbodems liet groeien. Deze verschillen bepaalden zich bij typhus tot groeisnelheid, beweeglijkheid, hoeveelheid zuurvorming in lakmoeswei en kultuuraspekt; bij de paratyphus- en enteritisstammen bovendien tot de agglutinabiliteit en de in glykosevoedingsbodems gevormde hoeveelheid zuur en gas; bij de coliachtigen waren het sterkst de verschillen in beweeglijkheid en hoeveelheid indol, en verder kwantitatieve verschillen in alle overige eigenschappen.

Bij drie stammen heb ik bijzonder sterke variatie kunnen waarnemen.

De eerste was een colistam, gekweekt uit de urine van een patient met bakteriurie. Deze stam was sterk beweeglijk, vormde minimale hoeveelheden indol, maar

was voor het overige een typische colibacil. Na 11 overentingen (in ongeveer 86 dagen; den eersten tijd werd alle 3 à 4 dagen overgeënt) was geen indolvorming meer te konstateeren, melk werd niet meer gestold; uit laktose werd geen gas meer gevormd, in lakmoeswei bleek bij titratie 3,6 $^{0}/_{00}$ Norm. zuur ontstaan te zijn. De beweeglijkheid en overige eigenschappen waren nagenoeg onveranderd gebleven.

De tweede stam was door Prof. VAN CALCAR bij een enteritisepidemietje te Hellendoorn uit faeces gekweekt; volgens het protokol van Z.H.G. was het een typische enteritisbacil. Ook bij mijn eerste onderzoek bleek hij tot die groep te behooren. Hij was sterk beweeglijk, vormde veel gas en zuur uit glykose en sacharose, stolde melk na 14 dagen nog niet, vormde in lakmoeswei na 24 uur 0.7 $^{0}/_{00}$ Norm.-zuur, na 3 dagen 0.9 $^{0}/_{00}$ Norm.-alk., vormde geen indol in peptonwater na 24 uur. In een 14 dagen oude kultuur daarentegen kon ik sporen indol aantoonen.

Door toevallige omstandigheden werd deze stam pas nagenoeg 6 maanden later opnieuw onderzocht; hij was in dien tijd 14 keer overgeënt. De eigenschappen waren toen veel veranderd: De melk werd na 3 dagen gestold, uit laktose werden kleine hoeveelheden gas gevormd, in lakmoeswei was de maximale zuurontwikkeling 8.4 $^{0}/_{00}$ Norm. zr. Wel was hij nog sterk beweeglijk en vormde slechts sporen indol.

Terwijl de eerste stam dus van een typische coli overging naar de enteritisachtigen, doorliep de tweede juist een tegenovergestelde reeks veranderingen. Een

verwisseling van beide stammen is totaal uitgesloten, daar bij den tweeden stam in Juli 1908 de verandering werd vastgesteld, terwijl de eerste pas in April 1909 geïsoleerd werd.

Nog veel merkwaardiger zijn de veranderingen, die ik bij een derden stam heb waargenomen; ik zal daarvan een iets uitvoeriger protokoluittreksel geven:

Den 2en Februari 1908 werd mij pus toegezonden, afkomstig uit een ribabsces van een patient, die ongeveer 2 jaar te voren een typischen typhus had doorgemaakt, en wiens serum nog steeds typhusbacillen agglutineerde. In het uitstrijkpraeparaat bevonden zich, behalve vele leukocyten, enkele groepjes Gram-positieve kokken en massa's korte, dikke Gram-negatieve bacillen. Met een steriel watje werd wat pus op een groote Drigalski-Conradi-plaat uitgestreken. Na 24 uur bevonden zich op deze plaat talrijke kleine, glazige, blauwe en enkele ondoorzichtige, blauwe kolonies. De laatste bleken staphylokokken te zijn, de eerste sterk beweeglijke bacillen, die door typhusserum in een verdunning van 1 : 300 zeker, 1 : 400 twijfelachtig geagglutineerd werden. Daar het gebruikte serum een titer van $^1/_{3000}$ bezat, durfde ik geen besliste diagnose op typhus te stellen. Daarom onderzocht ik dezen bacil op enkele andere voedingsbodems, waardoor de diagnose zekerheid verkreeg. Toen ik de oorspronkelijke plaat, 3 dagen na het uitstrijken, nog eens bekeek, hadden de meeste bacillenkolonies een breede roode zone in de omringende agar gevormd, terwijl ze zelf grooter, zwakrood en eenigs-

zins troebel waren geworden. Aan een luchtinfektie was natuurlijk niet te denken; ik vermoedde dus met een mengsel van typhus- en colibacillen te doen te hebben, waarbij de laatsten, aanvankelijk gering in aantal, de typhus-bacillen overgroeid hadden. Om zekerheid te verkrijgen maakte ik opnieuw een uitstrijk-kultuur op Drigalski-Conradi-agar, echter met 't zelfde resultaat: aanvankelijk waren de kolonies klein, glazig, blauw; na 2 dagen werden ze troebel, roodachtig en vormden een roode zone. Ik heb daarna nog driemaal gepoogd twee verschillende bacillen te isoleeren, door na zeer sterke verdunning een gietplaat van Drigalski-Conradi-agar te maken; steeds echter met hetzelfde resultaat; alleen begon tenslotte de roodkleuring reeds na 20 uur groei en werden de kolonies tegelijk grooter. Ik kon toen niet anders denken, dan dat ik met een afwijkenden typhusstam te doen had, vooral daar bij proeven bleek, dat typhus in mengkulturen zeer spoedig door coli overgroeid wordt en daaruit al na 48 uur bijna geen blauwe kolonies op Drigalski-Conradi-platen meer verschijnen. Ik heb toen nog eens nauwkeurig alle eigenschappen nagegaan, die ik hier laat volgen:

10 Febr. '08. *Agar:* Onregelmatige, ronde, grauwe, glanzende, opliggende kolonie.

Gelatine: glanzende, gelapte kolonie, met grijs-geel centrum, en heldergrijzen, irizeerenden rand.

Bouillon en *peptonwater:* troebel met gering bezinksel, nooit indol.

Aardappel: dun, vochtig, nauwelijks zichtbaar, slijmig.

Melk: geen koagulatie na 14 dagen.

Lakmoeswei: helder, na 10 dagen opalizeerend; zuurvorming: na 24 uur 1,2 [1]), na 2 d. 2,4, na 3 d. 4,1, na 7 d. 5,0 ‰ Normaalzuur.

Drigalski-Conradi: boven beschreven.

Endo: na 20 uur kleine, kleurlooze kolonies, na 48 uur iets grooter, rood.

1 % Laktose-bouillon: geen gas, flink rood.

1 % Glykose-bouillon: geen gas, z. zwak rood.

1 % Sacharose-bouillon: geen gas, geen zuur.

1 % Dulciet-bouillon: geen gas, geen zuur.

Neutraalrood-glykose-agar: onveranderd.

Agglutinatie: Ty-Se (titer $^1/_{3000}$): 1/400 (?)

Daarna werd de stam op zwak alkalische glycerine-agar bewaard en alle 10 à 14 dagen overgeënt. Hierbij viel alleen op te merken, dat de kultuur op agar geleidelijk dikker werd. Den 24en Juni werd deze stam opnieuw op zijn eigenschappen onderzocht en bleek zich toen in enkele opzichten anders te gedragen; ik zal hier alleen de veranderingen opnoemen.

24 Juni. Op alle kulturen is de groei sterker en sappiger.

Melk: wordt na 10 dagen gekoaguleerd.

Lakmoeswei: lichttroebel; zuurvorming: na 24 uur 3,2, na 3 d. 5,4, na 7 d. 8,0 ‰ Normaalzuur.

Drigalski-Conradi en *Endo* na 20 uur reeds Coliachtige kolonies.

1 % Laktose-bouillon: flink gas, sterk rood.

1 % Glykose-bouillon: geen gas, zwak rood.

---

1) Gemiddelde waarde van 3 onderzoekingen, zoo ook in 't vervolg.

'tSpreekt vanzelf, dat ik moest denken aan een mogelijke infektie; inderdaad heb ik, daar ik van tevoren niet op eenige verandering gevat was, bij deze kultuur geen grootere voorzorgen genomen dan gewoonlijk, maar nooit had ik, hoewel ik reeds nagenoeg 2 jaar met mijn onderzoekingen over de coli-typhusgroep bezig was, een dergelijke infektie waargenomen. Om echter in 't vervolg ook den minsten twijfel te vermijden en eventueele verdere veranderingen beter te kunnen waarnemen, entte ik vanaf dat oogenblik telkens op een zestal agarbuizen tegelijk over, en kontroleerde na elke overenting elke kultuur op de voornaamste eigenschappen. Gedurende eenigen tijd heb ik toen telkens veranderingen kunnen opteekenen, waarvan in het lijstje op pag. 214 het voornaamste is opgeteekend. Daaruit blijkt, dat deze bacil vanaf 5 Aug. eigenschappen vertoonde, die hem onder de coligroep doen rangschikken.

In den loop der maand Juli heb ik bij een konijn een serum tegen dezen stam bereid. Dit serum agglutineerde den eigen stam tot een verdunning van 1:4000; van twee laboratoriumcolistammen werd de eene tot 1:2000, de andere tot 1:400 geagglutineerd; typhus werd niet geagglutineerd.

Ook later heb ik den bacil nog vaak op zijn eigenschappen onderzocht, maar steeds nagenoeg die van 20 Nov. '08 gevonden; sacharosevergisting heb ik nooit waargenomen; slechts éénmaal was eenig gas uit dulciet gevormd; daar het later niet meer voorkwam, is dit waarschijnlijk 't gevolg van een verontreiniging met spoortjes glykose geweest.

	22 Juli.	5 Aug.	4 Sept.	20 Nov.
Agar en gelatine.	als 24 Juni.	id.	id.	id.
Bouillon en peptonwater . .	Indol zwak.	Ind. flink.	Ind. sterk, vliesje na 3 dagen.	Ind. sterk, vliesje na 2 dagen.
Aardappel. . .	dun, slijmig, glanzend, zichtbaar.	vrij dik, slijmig, grijs.	dik, slijmig, geelgrijs.	dik, slijmig. grijsbruin.
Melk.	stolling na 8 dagen.	stolling na 5 dagen.	stolling na 3 dagen.	stolling na 40 uur.
Lakmoeswei . .	zw. troebel, na 24 u. 3,6⁰/₀₀ N.zr. na 3 d. 5,6 „ na 7 d. 9,1 „	niet onderzocht.	troebel. na 24 u. 4,9⁰/₀₀ N.zr. na 3 d. 6,4 „ na 7 d. 8,9 „	troebel. na 24 u. 4,1⁰/₀₀ N.zr. na 3 d. 8,8 „ na 7 d. 14,4 „
Drigalski-Conradi.	als 24 Juni.	id.	als 24 Juni.	als 24 Juni.
Endo	id.	id.	id.	id.
1 % Laktose-bouillon.	id.	id.	id.	id.
1 % Glykose-bouillon.	geen gas, flink rood.	spoor gas, sterk rood.	flink gas, sterk rood.	als 4 Sept.
1 % Sacharose-bouillon.	als 24 Juni.	niet onderzocht.	als 24 Juni.	als 24 Juni.
1 % Dulciet-bouillon.	id.	id.	geen gas, flink zuur.	geen gas, sterk zuur.
Neutraalrood-glykose-agar.	spoortje gas, overigens als 24 Juni.	id.	fl. gas, fluorescentie en ontkleuring.	fl. gas, fluoresc., zeer snelle ontkleuring.
Agglutinatie:				
Ty-Se (titer $^1/_{3000}$).	1 : 40.	id.	1 : 40.	1 : 40 (?).
Co-Se (titer $^1/_{20000}$).	1 : 300.	id.	1 : 300.	1 : 300.

Terwijl ik aanvankelijk meende met een typhusbacil te doen te hebben, die een merkwaardige afwijking vertoonde, ben ik later van meening veranderd. Ik geloof, dat alle verschijnselen zich het best laten verklaren, wanneer men aanneemt, dat we hier met een bacil uit de coligroep te doen hebben, die tijdens de typheuze aandoening van den darm langs de bloedbaan de bewuste rib geïnfekteerd heeft en daar ongeveer 2 jaar onder zeer bijzondere omstandigheden een kwijnend bestaan heeft geleid. Infekties door colibacillen na of tijdens een febris typhoïdea komen veelvuldig voor; en dat mikroben op de een of andere plaats in het lichaam, zonder eenig verschijnsel te veroorzaken, jaren lang kunnen vertoeven, om dan plotseling een akute exacerbatie te veroorzaken is overbekend en o.a. voor kokken en typhusbacillen vaak beschreven; van colibacillen heb ik een dergelijk geval in de litteratuur niet gevonden. De bewuste bacil zou dan onder de abnorme omstandigheden in al zijn biologische eigenschappen sterk zijn achteruitgegaan; we hadden te doen met een zeer verzwakte coli, niet met een typhusbacil. Om deze laatste reden meen ik ook, dat die infektie reeds lang geleden moet heb-

ben plaats gehad, en niet kort voor de exacerbatie.

De redenen, waarom ik deze verklaringswijze voor de juiste houd, en niet meen te doen te hebben met een sprongvariatie van een laktose-vergistenden typhus naar coli, zijn behalve degenen, die reeds uit de verklaring zelf volgen, de volgende:

Bij een sprongvariatie van de eene soort naar een andere is juist de plotselinge overgang het typische, terwijl ik hier met een geleidelijke verandering te doen had, die bijna op den voet kon worden gevolgd.

Bovendien is, zooals we reeds gezien hebben, de variabiliteit veel sterker bij bact. coli dan bij bac. typhi; ook keerden de aangehaalde gevallen van Kuwabara en Ernst na ettelijke generaties weer tot een typischen typhus terug; 't zelfde is het geval bij de beschreven colivariaties en in dit geval was een typisch bact. coli het eindresultaat.

Eindelijk ging de zuurvorming op Drigalski-Conradi en Endo gepaard met een geleidelijk sterkeren groei, terwijl typhuskolonies op deze voedingsbodems zelden kleiner, eer grooter dan colikolonies zijn. Het geheele proces gaf mij den indruk van een geleidelijk intenzer wordende vitaliteit.

De aanvankelijk betrekkelijk hooge agglutinatiewaarde 1 : 300 door een typhusserum met een titer van 1 : 3000 is feitelijk voor een gewonen colistam veel te sterk; we moeten dit dan ook toeschrijven aan het verschijnsel der mede-agglutinatie, zooals zoo vaak is waargenomen bij colistammen, die uit faeces van lijders aan typhus of dysenterie gekweekt werden [1]).

Al de waargenomen gevallen van variatie kunnen we onder drie rubrieken brengen. De eerste, die der spontane variaties, omvat al die gevallen, waarbij een bacil, nadat hij reeds eenigen tijd op eenzelfden voedingsbodem gegroeid had, plotseling een of meer eigenschappen verandert. Hiertoe behooren de gevallen van RODET[30], BABES[32], BURK[33], coli mutabile van MASSINI[38] en mijn eerste twee gevallen. Tot de tweede behooren de biologische variaties, waarbij onder invloed van het dierlijk organisme de eigenschappen veranderen; 't zijn alle gevallen van virulentietoename en van de vroeger genoemde die van LESAGE [35], MOUTIER[37] en CANY[42], waarschijnlijk ook die van KUWABARA [22] en ERNST[44]. In deze gevallen ziet men bij

1) Zie hiervoor o.a. de mededeelingen van KUHN, WOITHE en LENZ in de „3e Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie. Wien, 1906."

voortgezette, nauwkeurige waarneming op de gewone voedingsbodems doorgaans de oorspronkelijke eigenschappen langzamerhand weer terugkeeren; tot deze groep reken ik dus ook mijn derden bacil. Een derde groep eindelijk bestaat uit zuiver kunstmatige variaties; men verschaft een stam zoolang eenzijdig voedsel, tot hij daardoor zijn eigenschappen verandert. Op deze wijze heeft men sacharose-niet-vergistende colistammen tot sacharose-vergisting gebracht (b.v. MASSINI[38]); ook de onderzoekingen van RÉMY[36], KLOTZ[41], PECKHAM[43], ALTSCHÜLER[45] en ALMQUIST[46] behooren hiertoe.

Ook ik heb in dit opzicht een reeks proeven verricht. Opzettelijk nam ik daartoe uit de coli-typhusgroep de minst variabele soort, n.l. den typhusbacil zelf. Zooals we hebben gezien, groeit deze niet op ½% pankreatine-agar, een eigenschap, die typhus van bijna alle bacillen dezer groep onderscheidt. Daar door deze bijzonderheid de typhusbacil zich juist in het darmkanaal geheel anders gedragen moet dan bact. coli e. a., achtte ik het van gewicht te weten, of 't mogelijk was typhus aan hoogere koncentraties van pankreatine te wennen, en vooral of deze bacil op die wijze ook in andere opzichten zou veranderen. Ik heb derhalve een

reeks agarplaten gemaakt, die in pankreatinekoncentratie telkens $^1/_4$ % van vorige verschilden. De bacil werd dagelijks overgeënt, eerst eenigen tijd op $^1/_4$ % pankreatine-agar, daarna op $^1/_2$ %, waarop al spoedig eenige groei zichtbaar werd. Vanaf dat oogenblik entte ik telkens op $^1/_2$ % en $^3/_4$ % pankreatine, totdat er op de laatste een duidelijke groei te zien was. Op deze wijze kon ik voortgaan tot op $3^1/_2$ % pankreatine-agar. Gemiddeld waren voor elke hoogere koncentratie 6 à 7 overentingen noodig. In dit opzicht was er dus tenslotte geen verschil meer met de andere bakteriën derzelfde groep, die tot een koncentratie van $2^1/_2$ à $4^1/_2$ % pankreatine goed verdragen. Sterke veranderingen in ander opzicht echter kon ik niet waarnemen; de bacil was wat minder beweeglijk, groeide iets krachtiger, wat vooral duidelijk uitkwam op aardappel, en was wat minder agglutinabel (1 : 600 in plaats van 1 : 3000), maar had overigens al zijn eigenschappen behouden. Ik heb dezelfde reeks proeven nog een tweeden keer herhaald met een anderen typhusstam, met nagenoeg gelijk resultaat; ik kon toen tot 4 % pankreatine doorgaan. De agglutinabiliteit was dezen tweeden keer niet veranderd, daar-

entegen was de groei op aardappel bijna geheel coli-achtig.

De eerste typhusstam is door bijzondere omstandigheden een week of vijf na het experiment afgestorven. De tweede is nog in mijn bezit. In September 1909, 8 maanden na afloop van deze proevenreeks, had hij nog al de veranderde eigenschappen, 5 weken later was hij weer even beweeglijk als vroeger, en verdroeg niet meer dan hoogstens 2 % pankreatine, en thans, begin December, heeft hij deze eigenschap weer geheel verloren, alleen is de groei op aardappel nog eenigszins coliachtig.

In hoeverre in de andere gevallen van kunstmatige variatie de nieuwe eigenschap konstant was, heb ik uit de verschillende publikaties niet altijd kunnen opmaken; in het geval van LESAGE[35] en KLOTZ[41] was dit zeker niet zoo, daar verdween de eigenschap bijna onmiddellijk na afloop van het experiment, de overigen vermelden niet, hoe lang ze de eigenschappen bleven vervolgen. Onder de groep der natuurlijke variaties van coliachtige bacillen is vaak wel degelijk een nablijven der veranderde eigenschap waargenomen, ook in mijn beide gevallen bestaan ze nu reeds meer dan een jaar.

De typhus-coligroep vormt een botanische groep, waarvan de grenzen nog niet met zekerheid zijn vast te stellen; aan alle kanten vinden we overgangsvormen naar andere groepen. Zooals we reeds zagen, vormt bact. lactis aërogenes, dat toch zeker zeer nauw met bact. coli verwant is, een overgang naar de kapselbakterien: bact. pneumoniae, bact. ozaenae, bact. rhinoscleromatis en andere, zoo zelfs, dat enkele onderzoekers, zooals Grimbert en Legros[14], bact. pneumoniae een virulenten lactis aërogenes noemen. Maar ook in de richting der gelatine-vervloeiende bacillen is de grens niet scherp te trekken. Pfeiffer heeft bij oude gelatinekulturen van colibacillen vaak een lichte inzinking gevonden, een teeken van een geringe vervloeiing; ook ik heb ditzelfde herhaaldelijk waargenomen. Ferreira, Horta en Paredes[47] gaan nog iets verder, zij rekenen bact. cloacae tot de coligroep, een bacil, die in alles op een sterk beweeglijken coli gelijkt, behalve daarin, dat hij de gelatine vanaf den 10en à 20en dag langzaam vervloeit. Hoe dit zij, in elk geval is daarmee dan de overgang gevormd naar de groep van gelatine-sterker-vervloeiende, overigens coliachtig groeiende bacillen, zooals bact. levans Holliger, bact. vitulinum en verwanten.

Tenslotte vinden we een derden overgangsvorm in den bac. faecalis alcaligenes, die van bact. typhi verschilt in zijn verhouding tot laktose (zwak alkali, in plaats van zwak zuur), in de groeiintenziteit en de rangschikking der trilharen; aan den anderen kant heeft KLIMENKO[48] in een uitvoerige studie diens zeer sterke verwantschap met bact. putidum en dus met de groep van bact. fluorescens en bact. pyocyaneum bewezen. Al deze verwantschappen vinden hun steun èn in de groote overeenkomst, èn in de variabiliteit der differentiëeldiagnostische kenmerken.

Nog veel moeilijker, we zeiden 't reeds, is de begrenzing in de groep zelf; daarin zijn de overgangsvormen ontelbaar en de variabiliteit maakt, dat geen enkele eigenschap absolute beteekenis heeft. Alleen bact. typhi maakt hierop een uitzondering; wanneer men, zooals ik langen tijd deed, de verschillende vertegenwoordigers dezer groep in al hunne eigenschappen heeft vervolgd, dan valt de betrekkelijk geringe variabiliteit van dezen bacil ten opzichte van die der anderen zeer sterk op; daarbij komt nog, dat hij, wanneer hij op kunstmatige of andere onbekende wijze in zijn eigenschappen iets is veranderd, steeds naar het oorspronkelijke type terugkeert. Bact. typhi is zeer waarschijnlijk uit een

coliachtige saprophyt ontstaan, de tendens der virulenter wordende colibacillen is in de richting van den typhusbacil, maar deze overgang moet philogenetisch reeds vrij oud zijn, typhus is een konstante soort geworden en een overgang van coli naar typhus na enkele generaties, zooals de Lyonsche school [1]) wil, is uiterst onwaarschijnlijk.

Geheel anders staat het met de overige leden dezer groep: de paratyphi, enteritides, dysenteriebac. en de bac. der dierseptichaemieën; hun eigenschappen zijn weinig konstant, kunnen betrekkelijk gemakkelijk en zelfs blijvend beïnvloed worden; bij hen is het een vraag van groote klinische en epidemiologische beteekenis, of een overgang van saprophyt naar pathogeen mikroörganisme in weinige generaties mogelijk is. 't Is een algemeen waargenomen feit, dat colibacillen, uit diarrhoeïsche faeces gekweekt, veel virulenter zijn, dan die, bij denzelfden persoon uit normale faeces geïsoleerd; nog virulenter zijn colibacillen, die ergens in het lichaam oorzaak eener etterige ontsteking waren. Tegelijkertijd zijn dergelijke

1) Zie o.a. Rodet l.c. pag. 201.

bacillen gewoonlijk sterk beweeglijk, stollen de melk minder snel en geven zwakkere indolreaktie: ze vertoonen dus eenige tendens, om enteritisachtig te worden. De vraag is dus, of zulke bacillen, wanneer ze onder gunstige omstandigheden achtereenvolgens oorzaak van nieuwe infekties worden, geheel de eigenschappen van de enteritisgroep verkrijgen. Na al hetgeen we besproken hebben is dit zeer waarschijnlijk, alleen is de duur dezer overgangsperiode voor de verschillende stammen natuurlijk zeer verschillend. Voor een bacil, als de Hellendoornsche, die binnen een jaar bijna in elk opzicht weer tot het colitype is teruggekeerd, moet deze periode veel korter gesteld worden, dan voor een enteritis Gärtner b.v., die na jaren in het laboratorium verder gekweekt te zijn, nog steeds zijn oorspronkelijke eigenschappen behouden heeft. In nog sterkere mate geldt dit natuurlijk voor den bacil door MOUTIER[37] geïsoleerd, die in ± 3 maanden van een typischen enteritis- een typische colibacil werd.

Dezelfde kwestie heeft ook vaak tot ernstige vergissingen aanleiding gegeven; ik herinner hier slechts aan de onderzoekingen van EMMERICH[40], die een hoogst waarschijnlijk onder invloed der ziekte virulent ge-

worden colibacil als oorzaak van de cholera aanzag, aan den bac. SANARELLI[50], die voor de oorzaak der gele koorts werd aangezien en evenzeer als een virulent geworden coli te beschouwen is. Thans wordt weer door HOTTINGER[51], e. a., dezelfde meening uitgesproken ten opzichte van den bac. sui pestifer; deze onderzoeker bewijst, dat genoemde bacil niets specifieks bezit, niet meer dan elke andere uit de groote enteritis-paratyphus-B-groep, ontkent zijn aetiologische beteekenis voor de varkenspest en noemt hem een onder invloed der ziekte virulent geworden colibacil. Zoolang geen andere verwekker voor deze ziekte is gevonden, kan men onmogelijk zoo bout spreken; de mogelijkheid bestaat toch ook nog, dat genoemde bacil, onder onbekende, gunstige levensvoorwaarden reeds in betrekkelijk weinig generaties van coli tot sui pestifer geworden, spoedig na het verlaten van het lichaam weer zijn specifieke virulentie verliest.

Belangrijk met het oog op deze kwestie is ook, hetgeen ik bij konijn *14* en *17* heb gevonden. Beide konijnen kregen onder invloed van het voedsel een zeer hevige diarrhoe, die vrij spoedig tot den exitus leidde; bij de sektie bleek er een ernstige enteritis te

bestaan, en heb ik uit faeces en darminhoud de bacillen C^{33} en C^{38} gekweekt, beide reeds eerder [1]) besproken en behoorend tot de enteritisgroep. Dat er hierbij een infektie in het spel was, kan ik om de volgende redenen uitsluiten. Tegelijk met de overige proeven met steriel voedsel kregen twee konijnen resp. steriele glykoseoplossing en steriel vloeibaar vet; ze kregen beide spoedig hevige diarrhoe en trots direkte voedselverandering en nauwkeurige behandeling stierven ze; ik dacht toen natuurlijk aan de mogelijkheid van infektie en heb dezelfde proef met twee andere konijnen onder groote voorzorgen op verschillende tijden en in verschillende hokken herhaald. Deze laatste dieren zijn het, die ik in de protokollen heb vermeld; terstond na den exitus werden de hokken gereinigd en er een normaal konijn in geplaatst, dat niet de minste enteritisverschijnselen heeft vertoond. Ten overvloede heb ik met een der gekweekte bacillen nog voederingsproeven verricht, zonder positief resultaat.

De mogelijkheid is echter niet uitgesloten, dat een dergelijke bacil, wanneer hij terstond na het verlaten van den darm in een door de een of andere oorzaak

---

1) Zie pag. 187.

beschadigden darm terecht komt, bij dit tweede dier een septichaemie veroorzaakt, die dan bakteriologisch waarschijnlijk niet zou verschillen van de „Kaninchen-septichaemie". Zelf heb ik getracht septichaemie op te wekken door intraveneuze injektie, echter pas 18 dagen na de isolatie van den bacil, toen de voederingsproeven mislukten; de bacil had toen natuurlijk reeds veel van zijn virulentie verloren; het konijn stierf pas veertien dagen later, wat op een gemiddelde colibacil-virulentie wijst.

Uit dit alles blijkt in elk geval, van hoe groot belang het is, dat juist een obligate darmbewoner zoozeer aan variatie èn van biologische en kultureele eigenschappen, èn van virulentie onderhevig is. Bovendien hebben we het zeer gewichtig feit kunnen konstateeren, dat bij virulentievermeerdering ook de biologische eigenschappen neiging tot variatie gaan vertoonen en wel in de richting van coli naar enteritis-paratyphus. Bij de behandeling [1]) der pathologische beteekenis van de darmmikroben moet ik op enkele dezer kwesties nog uitvoeriger terugkomen.

---

1) Zie Hoofdstuk VI.

B. Enterococcus.

In hoofdstuk II heb ik kunnen aantoonen, dat behalve colibacillen ook gelatine-niet-vervloeiende mikrokokken tot de obligate darmbewoners van het konijn en waarschijnlijk ook van den hond behooren. Zeker geldt dit voor den dunnen darm; ook NENCKI[52] heeft bij honden, CUSHING en LIVINGOOD [19] bij den mensch in den leegen dunnen darm naast coli bijna uitsluitend kokken gevonden.

Daar ze in eigenschappen nogal uiteenloopen, ben ik daarbij niet nader ingegaan op de soort der gevonden mikrokokken.

Gelatinevervloeiende kokken komen niet voor onder diegenen, welke ik geïsoleerd heb uit darmslijm en uit den darm van konijnen, die langen tijd (meer dan 10 dagen) gehongerd hadden, daarom bespreek ik deze in het volgende hoofdstuk.

De hier te bespreken kokken waren Gram-positief, vervloeiden de gelatine niet en vormden kleine, dunne, doorzichtige kulturen op de verschillende voedingsbodems.

In het volgens WEIGERT-ESCHERICH gekleurde *praeparaat* uit het darmslijm van een hongerend konijn doen ze zich voor als diplokokken of afzonderlijk

liggende kokken, ter grootte van ± 0,8 tot 1 μ, een enkele keer ziet men ovale individuën; vaak zijn ze een weinig toegespitst. In praeparaten van agar- of gelatinekulturen waren naast diplovormen enkele langere ketens te zien, vooral veel in oude kulturen, de meeste individuën waren daarin min of meer ovaal, enkele gaven zelfs den indruk van zeer korte staafjes.

Op *gelatineplaten* vormen ze kleine puntvormige doorzichtige kolonies, die bij sterkere vergrooting iets gelobd uitzien; ze groeien zeer langzaam en zijn pas na 48 uur makroskopisch zichtbaar. In de uitstrijkplaten, die ik bij de eerste konijnen [1]) maakte, heb ik ze niet gevonden; later echter heb ik ze steeds in vrij groote hoeveelheid kunnen isoleeren, zoowel van gelatine- als van agarplaten uit duodenum en dunne darm. In de platen van coecum, colon en rectum vond ik ze op een enkele uitzondering [2]) na steeds in de 2e verdunning; in de 1e verdunning waren ze door colibacillen en vooral door de gelatine-vervloeiers overgroeid.

In *gelatinesteek*kulturen groeien ze gelijkmatig over de geheele steek, aan de oppervlakte heeft geen groei plaats.

Op *agarplaten* vormen ze iets grootere, doorzich-

1) Protokol 1, 2 en 3. 2) Protokol 22.

tige, dauwdruppelachtige kolonies, die op de zwakzure platen na 2 $\times$ 24 uur gaan opalizeeren. De strijkkulturen op agar hebben 't uiterlijk van streptokokken; glycerinetoevoeging bevordert den groei.

Op *bouillon* is de groei verschillend; meestal ontstaat er een zwakke troebeling met gering vlokkig neerslag. Eén stam maakte de bouillon sterk troebel, twee lieten ze geheel helder.

Op *aardappel* groeien ze over 't algemeen slecht, vaak was er niets te vinden, meestal enkele fijne, grijze puntjes, eenmaal een duidelijke, vuilwitte, vochtige kultuur.

Indolreaktie heb ik nooit waargenomen.

Ten opzichte van de koolhydraten gedragen ze zich zeer verschillend. Ik heb ze onderzocht op hunne verhouding tot glykose, laktose en sacharose. Behalve bij één, die een spoortje gas in glykosebouillon ontwikkelde, kon ik nergens gasontwikkeling ontdekken. De zuurvorming was daarentegen zeer verschillend: glykoselakmoesbouillon werd in 5 gevallen sterk, in 5 gevallen zwak, in de overige 15 gevallen niet rood gekleurd; sacharoselakmoesbouillon in 1 geval sterk, in 12 gevallen zwak en verder niet rood gekleurd.

Melk werd gestold in 13 gevallen, in 12 gevallen niet; lakmoeswei werd steeds rood gekleurd, 1 keer sterk, 11 keer vrij sterk, 13 keer zwak.

Over het algemeen was de groei op de suikervoedingsbodems veel sterker dan op suikervrije, het meest kwam dit uit op glykose-agar en -bouillon; op de eerste waren de kulturen groot, sappig, troebel, in glykosebouillon had de groei plaats onder sterke troebeling. Enterococcus werd dan ook het gemakkelijkst geïsoleerd uit de hooge glykose-agarbuizen, waarin ze op de grens tusschen aërobe en anaërobe kulturen groeien.

Laten we nu eens nagaan, in hoeverre deze overeenkomen met door anderen uit den darminhoud gekweekte mikrokokken.

Brieger[53] heeft er reeds in 1883 op gewezen, dat in faeces steeds diplokokken voorkomen. De door hem geïsoleerden tastten eveneens gelatine niet aan, groeiden echter veel overvloediger op gelatine en aardappels en vormden gas in glykose- en sacharose-oplossingen.

Onder de talrijke mikroben, door Escherich[54] uit zuigelingenfaeces geïsoleerd, komt één kok, de *micro-*

coccus ovalis, voor, die gelatine niet vervloeide; voorzoover hij de eigenschappen daarvan naging, komt hij overeen met enkele der bovengenoemde.

In 1899 heeft THIERCELIN[55] een mikrokok beschreven, dien hij uit darminhoud had geïsoleerd en den naam *enterococcus* heeft gegeven. Het uiterlijk der kulturen komt geheel met de bovenbeschrevenen overeen; bovendien stolt hij de melk meestal niet, laat glykose onveranderd en vormt geen gas in eenigen voedingsbodem. De meesten der door mij geïsoleerden komen er dus geheel mee overeen. Zijn morphologische waarnemingen heb ik echter niet kunnen bevestigen. Hij zag hem n.l. in zure bouillon streptokokken vormen, in sterk alk. bouillon tetraden, op agar bij ± 40° staphylokokken, en op bouillon met 0,05 % kaliumbichromaat bacillen; bovendien heeft hij van 't begin af in éénzelfde kultuur ovale kokken, korte bacillen en pneumokokkenvormen gezien. Zooals ik reeds in het begin opmerkte, heb ik zelf ook vrij sterke polymorphie kunnen waarnemen, in dien zin, dat de kokken na talrijke overentingen en in oude kulturen meer en meer ovaal worden, tot ze bijna tweemaal zoolang als breed zijn, maar dergelijke

sterke veranderingen, dat de geheele kultuur het eene oogenblik uit streptokokken, een volgend oogenblik uit staphylokokken, tetraden of zelfs goed uitgegroeide bacillen bestond, heb ik nooit gezien, ook niet na de behandeling, die THIERCELIN en zijn leerling JOUHAUD [56] in latere publikaties hebben aangegeven. De polymorphie, zooals ik ze heb waargenomen, doet zeer sterk denken aan die, welke men bij pneumokokken kan opmerken, waarmee de enterococcus ook overigens zeer veel overeenkomst vertoont. Dat hij er zeker niet identiek mee is, blijkt uit de dierproeven. Ik heb alle geïsoleerde kulturen bij muizen ingespoten; op één na bleven ze alle in leven. In dit eene geval stierf de muis na 3 dagen; in milt en lever waren diplokokken aanwezig, ze vertoonden wel hier en daar kapsels, maar nergens de typische kaarsvlamvormen.

Eenzelfde polymorphie is nog bij een anderen kok waargenomen; reeds uit de verschillende namen, die deze draagt, blijkt dit: streptococcus acidi lactici Grotenfeldt, bact. lactis acidi Leichmann, bac. lacticus Kruse, bac. acidi paralactici Kozai, bact. Güntheri en misschien nog meer. De beschrijving, die LEHMANN en NEUMANN[57] ervan geven, komt vrij nauwkeurig met de bovengegevene

overeen, alleen stolt hij melk binnen 24 uur en vormt uit alle onderzochte koolhydraten veel zuur. Het door mij in 4 gevallen geïsoleerde ¹) type Enter.[3] is een bijna even sterke koolhydraatvergister; type Enter.[5], in 9 gevallen geïsoleerd, komt dan met den enterococcus Thiercelin overeen; terwijl de overige typen overgangsvormen voorstellen. Deze overgangsvormen zijn een bewijs te meer voor de zeer nauwe verwantschap tusschen beide soorten, waarop reeds KRUSE[58] in 1903 heeft gewezen.

We hebben hier dus met een dergelijke groep als de coligroep te doen: talrijke zeer nauw verwante soorten, die alleen in hunne verhouding tot koolhydraten sterk uiteenloopen. Dit parallelisme komt ook nog in andere opzichten uit. Evenals bij de coligroep kunnen we ook bij deze groep een vrij sterke variabiliteit waarnemen; een enterococcus, die glykose onveranderd laat, vergist, na eenigen tijd op een glykose-voedingsbodem gegroeid te hebben, deze suiker wel. Van meer gewicht is echter, dat er ook in deze groep zeer virulente variëteiten bestaan. De streptococcus enteritidis, ongeveer gelijktijdig uit ESCHERICHS kliniek

---

1) Zie de lijst der enterococcus-typen achter de protokollen.

door HIRSH[59] en LIBMAN[60], in Frankrijk door NOBÉCOURT[61], in Amerika door BOOKER[62] als oorzaak van kinderenteritides beschreven, verschilt van onzen kok slechts in virulentie. Ook na hen zijn door talrijke onderzoekers bij zomerdiarrhoeën, dysenterie- en paratyphusachtige ziekten analoge verhoudingen gevonden. Merkwaardig is vooral, dat LEWKOWICZ[63] bij dysenterie een enterococcus, COHENDY[64] in normale faeces den streptococcus Hirsh-Libman heeft gevonden.

Ook ik heb in een geval, dat klinisch zeer veel overeenkomst had met typhus, een streptokok geïsoleerd, die morphologisch en kultureel volkomen op enterococcus gelijkt; hij tast koolhydraten niet aan, behalve een geringe zuurvorming (2,3 °/oo Norm. zuur) in lakmoeswei. 't Merkwaardige van dit geval is, dat ik dezen streptokok geïsoleerd heb met behulp van Drigalski-Conradi-agar, waarop de enterococcus gewoonlijk zeer slecht groeit, maar waarop deze in van typhus niet te onderscheiden kolonies opkwam.

Tenslotte nog iets over de verhouding tot de darmfermenten. Van elk der geïsoleerde typen heb ik één stam, op dezelfde wijze als reeds voor colistammen werd beschreven, onderzocht ten opzichte van gal en

pankreatine. Gal was geheel onwerkzaam; op pankreatine-voedingsbodems daarentegen had nooit groei plaats. Wanneer ik er echter glykose aan toevoegde, kon ik tot $1\frac{1}{2}$% pankreatine een zwakken groei konstateeren, maar veel zwakker dan op gewone glykose-agar. Ik heb deze eigenschap reeds toegepast in het vorige hoofdstuk, om de eigenaardige verhoudingen van coli en enterococcus in het hongerdier te verklaren.

C. *Anaëroben.*

Sedert men begonnen is in den darm naar anaëroben te zoeken, zijn er tallooze soorten gevonden. Daar ik de voornaamste daarvan reeds in hoofdstuk I heb besproken, is het overbodig er hier nog verder melding van te maken. Bovendien interesseeren ons alleen diegenen, die regelmatig gevonden worden, daar onder deze de obligaten te zoeken zijn. Daardoor wordt al dadelijk ons onderwerp beperkt tot bac. bifidus en de butyricusgroep.

I. *Bac. Bifidus Communis.* Bac. bifidus is het eerst door TISSIER[64] uit faeces en den dunnen darm van zuigelingen geïsoleerd. Hij wordt daarin steeds gevonden en bij natuurlijk gevoede zuigelingen zelfs

nagenoeg in reinkultuur. Deze resultaten zijn door alle latere onderzoekers bevestigd. Bij volwassenen is hij ook vaak gevonden (COHENDY[65], e. a.). We hebben dus waarschijnlijk met een voor zuigelingen obligaten darmbewoner te doen, hoewel SITTLER[66] hem nooit uit darmslijm heeft kunnen kweeken. De mogelijkheid is dus niet uitgesloten, dat hij geregeld wordt aangevoerd en in den darminhoud een goeden voedingsbodem vindt, zonder daarom nog met den darmwand zelf in wisselwerking te treden. Toch zal ik hem hier bij de obligate darmmikroben bespreken, maar daar ik zelf hem bij konijnen nooit, bij honden niet geregeld heb gevonden, zal ik zijn eigenschappen slechts in 't kort opsommen. [1])

Bac. bifidus communis is een verschillend lang, dik staafje, dat zoowel in 't faecespraeparaat, als in kulturen aan de uiteinden vertakt is; in oudere kulturen kunnen zelfs sekundaire en tertiaire vertakkingen aan de uiteinden of in 't midden optreden, ook vindt men dan vaak kolfvormen, lange draden, enz., die we als degeneratievormen moeten opvatten. De staafjes zijn onbeweeglijk; alleen MORO[69] beweert soms zwakke

---

1) Nauwkeurige beschrijvingen vindt men bij TISSIER[67], CAHN[68] en MORO[69].

beweeglijkheid te hebben waargenomen, hij voegt er echter bij, dat hij nooit zweepharen heeft kunnen aantoonen; de enkele kulturen, door mij geïsoleerd, waren onbeweeglijk.

De bacil is vrij moeilijk kleurbaar met gewone aniline-kleurstoffen, zeer goed met carbol- of aniline-waterfuchsine. Hij is Gram-positief, maar alleen, wanneer men niet langer dan ± 20 sek. met alkohol ontkleurt; in oude kulturen vindt men bovendien steeds gedeeltelijk of zelfs geheel ontkleurde individuën.

Hij behoort tot de obligaat-anaëroben, hoewel hij volgens MORO[69] een bepaalde minimum O_2-spanning noodig heeft; ook ik heb dit kunnen bevestigen: bij absolute O_2-afwezigheid, zooals ik die kon bereiken met het op 't laboratorium aanwezige apparaat, groeide hij niet.

Hij groeit alleen in *suiker*bevattende voedingsbodems, een eigenschap, die vooral voor de isolatie van gewicht is; MORO heeft ook op suikervrije agar en bouillon zwakken groei kunnen waarnemen; den anderen onderzoekers en ook mij is dit niet gelukt; wel zag ik zwakken groei op agar en bouillon, uit paardenvleesch of lever bereid, maar deze bevatten ook, zij 't dan kleine hoeveelheden, glykose.

Melk wordt niet veranderd; op gelatine heeft geen zichtbare groei plaats; in de glykose-agar, die gewoonlijk voor isolatie gebruikt wordt, vormt hij kleine, lensvormige kolonies, die na 6 à 8 dagen uitzien als 3 of 4 door elkaar gegroeide schijfjes, waarvan de randen glad blijven (een dergelijk uiterlijk hebben soms kokken- en acidophilenkolonies; de laatste hebben echter een gekartelden rand).

Zooals ik reeds zeide, heb ik bij konijnen nooit bifidus gevonden. Eerst gebruikte ik ter isolatie hooge 2%-glykose-agarbuizen (n. l. bij konijn 1, 2 en 3 en twee niet opgenomene) zonder een enkele typische kolonie te vinden. Daar coli en andere door hun sterken groei, maar vooral door de gasvorming een afdoend onderzoek uiterst moeilijk maakten, heb ik verder volgens BEYERINCKS[70] voorschrift 5% glykose gebezigd, waarin de coliachtigen zeer slecht groeien, en bovendien volgens den raad van MORO[69] veel agar (75 c.M.^{3}), maar ook daarin vond ik nooit een bifiduskolonie. Bij konijn 22 en de vier honden heb ik nog eens beide methoden naast elkaar toegepast, omdat ik niet zeker was, of bifidus wel zoo typisch op 5% glykose groeit; alleen bij drie der honden had

ik een positief resultaat. Daarbij bleek, dat bifidus op 5% glykose wel langzamer groeide, maar toch na 3 à 4 dagen goed zichtbare kulturen gaf, die na 8 à 10 dagen typisch werden.

De drie, door mij geïsoleerde bifidusstammen hadden de bovengenoemde, aan TISSIER[67] en CAHN[68] ontleende, eigenschappen.

II. *Butyricusgroep*: De isolatie en definitie der anaërobe behoort technisch tot de moeilijkste gedeelten der bakteriologie. Dit blijkt eenerzijds uit de tallooze methoden voor anaërobenkultuur, anderzijds uit de vele namen, die vaak identieke bacillen dragen. Daar voor geheel zelfstandig systematisch werken jarenlange oefening noodig is, heb ik me, om eenigszins geörienteerd te blijven, geheel gehouden aan de resultaten, die het fundamenteele werk van SCHATTENFROH en GRASSBERGER[71] heeft opgeleverd. De benaming butyricusgroep moet dus opgevat worden in den zin, dien genoemde onderzoekers eraan hechten.

Alvorens tot de bespreking dezer groep over te gaan, moet ik echter nog iets over de isoleermethoden zeggen, ter aanvulling van het in hoofdstuk I opgemerkte. Deze methoden verschillen naar het doel,

dat men zich stelt. Om een bepaalde soort te isoleeren, doet men natuurlijk het beste een specifieken voedingsbodem te gebruiken, waarop een bepaalde bacil beter groeit dan de meeste of zoo mogelijk alle anderen, uit wier omgeving hij geïsoleerd moet worden. Vooral bij de anaëroben komen dergelijke voedingsbodems in aanmerking.

Wil men alleen sporenhoudende bacillen isoleeren — verreweg de meeste bekende anaëroben behooren ertoe — dan kan men reeds dadelijk alle overigen uitsluiten, door direkt na de enting den voedingsbodem gedurende 15 à 30 minuten tot ± 75° te verhitten. Bij 't faecesonderzoek heeft dit vooral 't groote voordeel, dat de fakultatief-anaërobe coligroep en kokken gedood worden, die voor een groot deel ook onder anaërobe omstandigheden nog beter groeien dan de obligaat-anaëroben en dus de isolatie zeer bemoeilijken. De meeste onderzoekers hebben dan ook dezen kunstgreep toegepast. Sinds we echter weten, dat ook sporenvrije anaëroben in de faeces voorkomen, is een dergelijke handelwijze niet meer te verdedigen.

Een tweede methode om het lastige overgroeien der fakultatief-anaëroben te verminderen is die, door

Bienstock[72], Tissier en Martelly[73] bij hunne onderzoekingen over rottingsmikroben toegepast: het mengsel bakteriën laat men gedurende 8 tot 14 dagen bij 37° onder strenge anaërobiose staan. Aanvankelijk groeien de fakultatief-anaëroben veel sterker, daarna krijgen de obligaten de overhand en na den aangegeven tijd zijn de eersten bijna geheel afgestorven, althans ze komen niet meer tot ontwikkeling. Het bezwaar van deze wijze van doen is, dat men niet zeker kan weten, of ook niet enkele obligaat-anaërobe soorten aldus te gronde gaan; voor den bac. bifidus is dit b. v. zeer waarschijnlijk.

Tenslotte bestaan dan nog de methoden, die er op ingericht zijn slechts éene, of enkele soorten te isoleeren. Daartoe behoort de methode van Passini[74] en Achalme[75], die stukjes kippeneiwit voor de isolatie der putride anaëroben bezigden; de eerste verhitte deze stukjes droog bij 120° tot er een lichtbruine, kruimelige massa ontstond; de tweede voegde er gedestilleerd water aan toe en steriliseerde. Verder behoort hiertoe de methode van Botkin[76] ter isolatie van den onbeweeglijken boterzuurbacil, n. l. gesteriliseerde volle melk, waarbij de roomlaag dient om anaërobiose te verkrijgen; Passini[74] en Moro[69] pas-

ten ze bij het faecesonderzoek toe. Ook de methode, door BEIJERINCK[70] aangegeven, ter isolatie van den amylobakter, n. l. 5% Glykose-agar, evenzeer door PASSINI en MORO gebruikt, behoort hiertoe.

Om echter een overzicht over de kwantitatieve verhoudingen te krijgen, zijn al deze methoden ongeschikt; daarvoor zijn slechts bruikbaar de plaatkultuur in anaëroben-toestellen, of de methode der „hohe Schicht" volgens HESSE[77] en LIBORIUS[78], die TISSIER[67] bij zijn uitgebreid onderzoek over zuigelingen-faeces gebruikte. Geheel zuiver worden de resultaten echter ook op die wijze niet, want terwijl sommige anaëroben niet (bifidus) of slecht (amylobakter, e. a.) op glykosevrije voedingsbodems groeien, worden andere (vooral putrificus) juist door glykose in hun groei belemmerd; de beste resultaten verkrijgt men nog met een 1½ à 2% glykose-agar, want ook op gelatine groeien verscheidene zeer slecht. Bezigt men deze, dan is de methode HESSE-LIBORIUS verre boven de plaatmethode te verkiezen; onder fakultatief- en obligaat-anaëroben zijn talrijke soorten, die uit glykose gas vormen en dus den voedingsbodem splijten en verbrokkelen; een nauwkeurig tellen is dan onmogelijk; wanneer nu na

eenige dagen de gasontwikkeling heeft opgehouden, zakt de voedingsbodem weer samen, bij toepassing der „hohe Schicht"-methode zelfs zoo, dat men na eenige dagen van het gas nog slechts enkele scheuren ziet, waarvan de wanden weer tegen elkaar liggen; bij de platen heeft daarbij meestal verschuiving plaats, zoodat plekken, waar oorspronkelijk geen kolonies waren, door andere geïnfekteerd worden, waardoor de telresultaten onbetrouwbaar worden. De telling is bij Liboriusbuizen bovendien veel gemakkelijker. Deze methode heeft verder nog twee voordeelen, n.l. dat ze eenvoudiger is toe te passen — men heeft geen ingewikkelde toestellen noodig — en dat daarmee een betere diagnostiek mogelijk is: boven groeien obligaat- en fakultatief-aëroben, dan alleen fakultatief-anaëroben, lager komen er meer en meer obligaat-anaëroben bij, in 't onderste deel der buis hebben de laatsten de overhand.

Bij mijn eerste onderzoekingen heb ik alleen de laatste methode toegepast, waarmee ik dan een enkelen keer butyricus mobilis of immobilis kon isoleeren. Daar ik geen der putride anaëroben zag opkomen, heb ik van konijn 4 af steeds ter kontrole een reageer-

buis met dobbelsteengroote stukjes gestold eiwit, onder physiologisch zout gesteriliseerd, geënt. Zooals uit de protokollen blijkt, kwamen daarin vaak nog rottings-mikroben tot ontwikkeling, wanneer de agarbuizen negatief resultaat opleverden. Bovendien heb ik, zooals reeds bij bac. bifidus is besproken, de 2% glykose door 5% glykose vervangen, om den sterken groei der fakultatief-anaëroben tegen te gaan. Dit is tevens de optimum-voedingsbodem voor amylobakter, terwijl ook bifidus en onbeweeglijke butyricus daarop goed groeien.

Toen uit vele onderzoekingen bij konijnen (tot konijn 11) gebleken was, dat bij deze diersoort anaëroben slechts sporadisch voorkomen, en hunne kwantitatieve verhoudingen dus van zeer ondergeschikt belang zijn, heb ik de omslachtige telmethode achterwege gelaten en nog slechts de drie specifieke voedingsbodems gebezigd: BOTKINS steriele melk, BEYERINCKS 5% Glykosebouillon en de eiwitbuizen. Bij de honden echter ben ik weer op de eerste wijze te werk gegaan.

Ter verdere definiëering heb ik eerst het op het laboratorium gebruikelijke anaëroben-toestel gebruikt,

dat op een kombinatie van leegpompen en chemische O_2-absorptie berust, ongeveer overeenkomend met het door BULLOCH[79] verbeterde apparaat van KLEIN[80]. Hierin kan men een nagenoeg absoluut O_2-vrije atmosfeer bereiken, vooral wanneer men vóór de enting de voedingsbodems goed uitkookt, zoo zelfs, dat b.v. bifidus er slecht of in het geheel niet in groeit.

Veel eenvoudiger wordt het anaëroben-onderzoek, wanneer men het principe van TAROZZI[81] toepast; deze onderzoeker toonde aan, dat obligaat-anaërobe kiemen onder invloed van versche orgaanstukjes ook bij aanwezigheid van O_2 groeien; WRZOSTEK[82] heeft de methode nog vereenvoudigd door er op te wijzen, dat deze eigenschap bij verhitting tot 120° niet verloren gaat; eindelijk heeft PFUHL[83] voor een vijftal anaëroben bewezen, dat de genoemde eigenschap zelfs na filtratie onveranderd blijft. Naar aanleiding van deze onderzoekingen nu heb ik uit fijngehakte, versche lever peptonbouillon bereid, deels gefiltreerd, deels ongefiltreerd. Voor de onderzoekingen op koolhydraat-vergisting voegde ik daaraan verschillende suikers toe; bovendien heb ik er agar- en gelatinebuisjes uit bereid en in steekkultuur onderzocht. Voor onderzoek op melk gebruikte ik

gesterilizeerde, volle melk, waarbij het bovendrijvende roomlaagje voldoende luchtafsluiting is. Voor 't onderzoek op eventuëele eiwitrotting heb ik stukjes gestold kippeneiwit en stukjes gestold serum, waaraan te voren 1 op 4 dln 5% glykose-oplossing was toegevoegd, gebezigd.

Volgens SCHATTENFROH en GRASSBERGER[71] behooren tot de butyricusgroep de volgende bacillen:

1. *Bac. butyricus mobilis*, dezelfde als amylobakter GRUBER, Granulobakterium sacharobutyricum BEIJERINCK en bac. sacharobutyricus KLECKI. In den 5% glykose-agar wordt hij reeds den tweeden dag zichtbaar als kleine, ondoorzichtige, ronde kolonies, groeiend tot 5 à 6 m.M. onder de oppervlakte, bij gebruikmaking van leverbouillon zelfs tot vlak onder de oppervlakte; in oudere kolonies nemen zij een wattevorm aan.

Hij groeit niet op suikervrije voedingsbodems; soms zwak in goed uitgekookte leverbouillon, maar daarin bevinden zich meestal kleine hoeveelheden glykose. Ook groeit hij niet in eiwitvrije omgeving, met name niet in suikeroplossingen, waardoor hij steeds gemakkelijk van verschillende anaëroben te onderscheiden is.

Het zijn sterk beweeglijke, dikke, rechthoekige

bacillen, die in oude kulturen clostridiumvormen aannemen; deze laatste zijn meestal niet, soms zwak beweeglijk. De bacillen zijn met alle anilinekleurstoffen goed te kleuren, en blijven bij de Gramkleuring gekleurd. Bij kleuring met JJK-oplossing vertoonen de meeste bacillen een z.g. granuleuze korreling.

In alle voedingsbodems vormt hij sporen, waardoor hij zich o.a. van butyricus immobilis onderscheidt.

Gelatine wordt niet vervloeid; de kolonies gelijken op die in agar. Eiwit wordt niet aangetast.

Melk wordt binnen 24 uur onder sterke gasvorming gestold; hij verspreidt daarbij een ranzige boterzuurlucht; peptonizatie heeft niet plaats. Alle suikers worden onder gasvorming vergist, amylum ook, cellulose niet.

Deze eigenschappen tezamen zijn zoo karakteristiek, dat hij vrij gemakkelijk van andere anaëroben te onderscheiden is, die ook in den darminhoud gevonden kunnen worden.

In faeces en darminhoud van den mensch is hij gevonden door PASSINI[74], MORO[69], TISSIER[84] en KEMP[85], echter nooit in groote hoeveelheden en ook niet konstant. Bij dieren werd hij, voorzoover ik in de litteratuur kon nagaan, nog nooit gevonden.

Zelf heb ik hem bij drie [1]) der konijnen geïsoleerd uit het coecum, steeds echter slechts enkele kolonies. Bij twee [2]) der vijf honden kwam hij ook in gering aantal voor in coecum en colon. In al deze gevallen vertoonde hij de bovenopgesomde eigenschappen.

2. *Bac. butyricus immobilis*, ook granulobac. sacharobutyricus immobilis liquefaciens geheeten. Zooals SCHATTENFROH en GRASSBERGER[71] hebben aangegeven, is deze bacil zeer polymorph en kan hij sterk uiteenloopende vormen en eigenschappen vertoonen. Hij is ook in de natuur onder verschillende gedaanten gevonden en heeft dan natuurlijk verschillende namen gekregen. Zelf isoleerden ze hem uit melk en gaven hem toen den reeds genoemden naam; door VEILLON en ZUBER[86] werd hij uit appendicitis-pus gekweekt en onder den naam bac. perfringens beschreven; WELCH en NUTTALL[87] kweekten hem uit bloed en gaven er den naam bac. aërogenes capsulatus aan; ERNST[88] beschreef hem bij een geval van „Schaumleber” onder den naam van bac. cadaveris butyricus; ook de bacil, dien ACHALME[89] beschreven heeft als oorzaak van het akuut gewrichtsrheumatisme, is er mede identiek. SCHATTENFROH en

1) Protokol 4, 18 en 22. 2) Protokol 24 en 27.

Grassberger[71] nu hebben bewezen, dat hij door verschillende kweekmethoden overgevoerd kan worden in een veel sterker groeienden vorm, die identiek zou zijn met den bac. phlegmonis emphysematosae en den boutvuurbacil (bac. Chauvoei of bac. sarcophysematos bovis). Hoe dit zij, in elk geval behooren deze bacillen alle tot een groep zeer nauw verwante boterzuurvormende anaëroben. Elk dezer vormen afzonderlijk te beschrijven zou te ver voeren, ik laat hier alleen de beschrijving volgen van het type, zooals Schattenfroh en Grassberger die geven.

Bac. butyricus immobilis is een groot, dik staafje met licht afgeronde einden, is onbeweeglijk en sterft in kulturen spoedig af. Hij groeit niet op eiwitvrije voedingsbodems; op suikervrije voedingsbodems heeft slechts een zeer zwakke groei plaats.

Er zijn twee typen, het eene is lang en dik en vormt op agar sterk vertakte kolonies; het tweede is veel korter, vrij smal, heeft soms een ovalen vorm en vormt ronde, fijn getande kolonies met een heldere zone. Sporenvorming heeft alleen plaats in voedingsbodems, die amylum bevatten. Op melk en aardappel komen gewoonlijk zeer dikke staafjes voor.

De bacillen laten zich goed kleuren met de gewone anilinekleurstoffen; volgens GRAM blijven ze gekleurd. In sporenvrije staafjes komen korrels voor, die met Joodjoodkali gekleurd worden.

Gelatine wordt trechtervormig vervloeid. Melk wordt snel gestold onder sterke gasvorming, peptonizatie der caseïne heeft niet plaats. Behalve uit cellulose vormt hij uit alle koolhydraten zuur en gas.

Het aldus beschreven type noemen SCHATTENFROH en GRASSBERGER den „denaturirten Zustand", terwijl dan boutvuur- en gasphlegmonebacil den „sporulirten Zustand" vormen. 't Verschil tusschen beide bestaat, behalve in grooter levensvatbaarheid, vooral daarin, dat in den eersten toestand uit koolhydraten hoofdzakelijk melkzuur en weinig boterzuur, in den tweeden bijna uitsluitend boterzuur wordt gevormd. Alleen op glykose-agar wordt ook in den eersten toestand zooveel boterzuur gevormd, dat de kultuur den typischen ranzigen reuk verspreidt. Bovendien wordt door laatstgenoemden ook, zij 't zwak, steeds eiwit tot rotting gebracht, door den eersten vorm hoogst zelden.

Alle onderzoekers, die in faeces of darminhoud naar anaëroben zochten, hebben een bacil gevonden, die

tot een dezer vormen behoort. SCHATTENFROH en GRASSBERGER zelf vonden hem in faeces; MORO[69], PASSINI[74], TISSIER[84], METCHNIKOFF[90] en SITTLER[66] noemen bij hun darmbakteriën ook bac. perfringens; RETTGER[91] vond in faeces zeer vaak sporen van den boutvuurbacil, FRIEDMANN[92] beschrijft onder zijn darmanaëroben aërogenes capsulatus; eindelijk noemt PASSINI[74] naast bac. perfringens den gasphlegmone-bacil. Bij konijn en hond vonden GILBERT en LIPPMANN[93] in den appendix meestal den bac. perfringens.

Zooals uit de protokollen blijkt, heb ook ik bij hond en konijn anaëroben gevonden, die tot deze soorten behooren. Bij één konijn [1]) was het een duidelijke butyricus immobilis met alle bovengenoemde eigenschappen; bij zes andere [2]) vond ik een bacil, die eenigszins afweek; hij veroorzaakte ook op andere voedingsbodems dan glykose-agar een ranzige boterzuurlucht, vormde, behalve op aardappel, ook sporen in melk. Bovendien was de groei wat sterker en stierf hij niet binnen 6 dagen af; een der bacillen [3]) was zwak beweeglijk. Hij kwam dus vrijwel overeen

---

1) Protokol 13. 2) Protokol 5, 8, 11, 15, 22 en 23. 3) Protokol 5.

met den boutvuur- en gasphlegmonebacil; als zoodanig staat hij dan ook in de protokollen genoemd. Een der zes heb ik subkutaan bij een cavia ingespoten; er ontstond den derden dag een etterig lokaal absces met flinke gasontwikkeling; de cavia bleef echter in leven, na 3 à 4 weken was de ontsteking nagenoeg genezen.

Bij de honden heb ik steeds bac. butyricus in groot aantal aangetroffen. Zooals ik reeds in hoofdstuk II besprak, behoort hij bij dit dier waarschijnlijk tot de obligate darmbewoners; in hoeverre hij ook bij andere dieren daartoe behoort, is moeilijk uit te maken, de onderzoekingen zijn daarvoor veel te onvolledig. Alleen Sittler, in zijn reeds meer besproken publikatie, heeft het zeer waarschijnlijk gemaakt, dat bac. perfringens bij zuigelingen tot de obligate darmbakteriën behoort; hij heeft althans dezen bacil steeds in het wandstandige slijm gevonden. Deze overwegingen hebben mij er dan ook toe geleid, de butyricusgroep, waarvan één lid, tenminste bij énkele diersoorten, tot de obligaten behoort, bij dit hoofdstuk te behandelen.

De bac. butyricus immobilis of perfringens, door mij bij den hond gevonden, kwam in elk opzicht met het type van Schattenfroh en Grassberger overeen.

3. *Bac. oedematis maligni.* Daar deze bacil van de vorigen slechts weinig verschilt, rekenen SCHATTENFROH en GRASSBERGER hem ook tot deze groep, al vormt hij uit koolhydraten geen boterzuur; hij staat dus feitelijk reeds buiten de boterzuur-bacillengroep, maar is er zeer nauw mee verwant. De „denaturirte" vorm van den vorige vormt een overgang tusschen gasphlegmone en boutvuur eenerzijds en maligne oedeem anderzijds. Hij vormt uit koolhydraten melkzuur en aethylalkohol, is zwak beweeglijk en tast eiwit sterker aan dan de vorigen.

In darminhoud en faeces is hij, echter zelden en in kleine hoeveelheden, gevonden door PASSINI[74] en RETTGER[91] bij den mensch, door NEUBAUER[94] bij het rund. Ik heb hem bij mijn onderzoekingen nooit gevonden.

4. *Bac. putrificus.* Ook deze bacil, de eerste der uit den darminhoud gekweekte anaëroben, behoort tot de boterzuurvormers; PASSINI[95] heeft onlangs in een reeks serumproeven met putrificus en bac. oed. mal. de zeer nauwe verwantschap tusschen beide bacillen duidelijk aangetoond.

Hij groeit slecht op gewone glykose-agar; op de 5 % glykose-agar, die voor de isolatie der anderen

gebruikt wordt, komt hij, althans de eerste 14 dagen (langer heb ik nooit gewacht), niet tot ontwikkeling. Gestold en sterk verhit eiwit is daarentegen een uitstekende voedingsbodem; in die buizen komt hij reeds den tweeden dag tot ontwikkeling, den derden dag is het eiwit duidelijk aangevreten. Daar de andere anaërobenn er deels niet (rest butyricusgroep), deels zeer slecht (pseudotetanus, e.a.) op groeien, krijgt men hem op die wijze gewoonlijk in reinkultuur; om hiervan volkomen zeker te zijn, heb ik er echter nog steeds een hooge agarbuis uit geënt.

Bac. putrificus is een flinke, dikke bacil met eindstandige, ovale sporen, is vrij goed te kleuren, vooral goed volgens Gram; met Jood-joodkali gekleurde granulaties zijn er niet in aangetoond.

De bacil groeit zeer goed op eiwit, serum, fibrine, caseïne, stukjes vleesch, enz., die hij alle tot vervloeiing brengt; de ontledingsprodukten zijn boterzuur, kapronzuur, valeriaanzuur, verschillende amidozuren en stinkende gassen, geen indol of skatol. Melk wordt niet gestold, alleen gepeptonizeerd onder geelkleuring.

Op voedingsbodems, die geen stolbaar eiwit bevatten, dus de gebruikelijke peptonvleeschwater-bodems,

groeit hij slecht, maar toch zichtbaar; gelatine wordt daarbij niet vervloeid.

Over zijn verhouding tot koolhydraten zijn de meeningen verdeeld. Volgens BIENSTOCK[96] en METCHNIKOFF[90] laat hij ze onaangetast; volgens SCHATTENFROH-GRASSBERGER[71], ACHALME[75] en PASSINI[74] vergist hij ze onder vorming van melkzuur, aethylalkohol en sporen boterzuur. BIENSTOCK nu heeft later een putrificusachtigen bacil uit faeces gekweekt, die wel koolhydraten vergistte, en dien hij bac. paraputrificus noemde; hij meent nu, dat laatstgenoemde onderzoekers dezen bacil onder handen hebben gehad. RODELLA[97] eindelijk neemt stelling tusschen beide: volgens hem vergist putrificus wel steeds koolhydraten, maar gewoonlijk slechts minimale hoeveelheden, soms wat meer.

Ook over een voorkomen in den darm loopen de meeningen uiteen. Na zijn eerste publikatie in 1884 heeft BIENSTOCK[98] hem nooit meer in faeces kunnen vinden, alleen in rottend vleesch of in aarde; ook RODELLA[97] en SALUS[96] meenen, dat hij er niet in voorkomt. Daarentegen hebben PASSINI[74], MORO[69], METCHNIKOFF[90] en RETTGER[91] hem er nu en dan in aangetroffen.

Bij mijn konijnen heb ik hem nooit gevonden; bij

vier van de vijf honden kwam hij in coecum en colon voor, bij twee ook in de faeces. De door mij geïsoleerde stammen vormden zuur, geen gas uit laktose, glykose en sacharose; volgens BIENSTOCKS opvatting waren het dus paraputrificusbacillen.

Zeer belangrijk voor de darmphysiologie eindelijk is een waarneming, het eerst door BIENSTOCK[72] gedaan en later door verschillende onderzoekers bevestigd, dat putrificus in tegenwoordigheid van coli of lactis aërogenes eiwit niet aantast. Deze antagonistische werking is dáárom van zooveel gewicht, omdat bij de eiwitrotting door putrificus, e.a., giftige stoffen worden gevormd. TISSIER[73] en PASSINI[74] schrijven dit verschijnsel toe aan de vorming van zuur, in welks tegenwoordigheid putrificus zijn werking niet zou kunnen uitoefenen; BIENSTOCK[96] bewees echter, dat aanwezigheid van zuur alleen niet voldoende is; hij sluit zich daarom aan bij de meening van CONRADI[99], dat we hier te doen hebben met een afscheiding van toxische produkten; in hoofdstuk V komen we hierop nog nader terug.

We hebben dus in dit hoofdstuk vier obligate darmbakteriën besproken, n.l. coli, enterococcus, bifidus en buty-

ricus immobilis. Ik wil nu nog even wijzen op eenige belangrijke eigenschappen, die alle vier gemeen hebben.

1. Alle vier zijn min of meer sterke zuurvormers, vergisten de koolhydraten, maar laten de hoogere eiwitten geheel of nagenoeg geheel onaangetast.

2. Ze kunnen zich gemakkelijk aan zeer verschillende omstandigheden aanpassen; 't sterkst is dit bij coli en enterococcus; de door SCHATTENFROH en GRASSBERGER beschreven variabiliteit van butyricus immobilis maakt het ook voor dezen zeer waarschijnlijk; bifidus echter is vrij gevoelig en niet variabel, tenzij MORO [77] gelijk heeft, die den bac. Rodella III voor een gesporuleerden bifidusbacil houdt.

3. Ze komen in een virulente modifikatie voor: n.l. een enteritisbacil bij de coligroep, de streptococcus Hirsh-Libman bij de enterococcusgroep en boutvuur- en gasphlegmonebacil bij de butyricusgroep; bij bifidus is alweer in dit opzicht niets bekend.

Door de tweede eigenschap is het mogelijk, dat ze tot *obligate* darmbewoners worden; de eerste maakt hen van groot gewicht voor de physiologie, de derde van belang voor de pathologie van het darmkanaal.

LITTERATUUR.

1. HARDEN. Citaat naar EMMERLING. Die Zersetzung stickstofffreier organischer Substanzen durch Bakterien. Braunschweig. 1902. Pag. 43, e. v.
2. LEHMANN und NEUMANN. Atlas und Grundriss der Bakteriologie. 4e druk. 1907. Deel II. Pag. 337.
3. PETRUSCHKY. Bakterio-chemische Untersuchungen. Centralbl. für Bakteriol. I. Bd. 6. Pag. 657.
4. v. DRIGALSKI und CONRADI. Ein Verfahren zum Nachweis von Typhusbazillen. Zeitschr. für Hygiene. Bd. 39. Pag. 283.
5. ENDO. Ueber ein Verfahren zum Nachweis der Typhusbacillen. Centralbl. für Bakteriol. I. Orig. Bd. 35. Pag 109.
6. ROTHBERGER. Differentialdiagnostische Untersuchungen mit gefärbten Nährböden. Ibidem. I. Bd. 24. Pag. 513.
7. LÖFFLER. Ein neues Verfahren zum kulturellen Nachweise der Typhusbacillen. Deutsche medicin. Wochenschr. 1903. Vereinsbeilagen. Pag. 286.
8. ROTH. Versuche über die Einwirkung des Koffeins auf das Bakterium coli und typhi. Hygienische Rundschau. 1903. Pag. 489, en Archiv für Hygiene. Bd. 49. Pag. 199.
9. FICKER und HOFFMANN. Ueber neue Methoden des Nachweises von Typhusbazillen. Hyg. Rundschau. 1904. Pag. 1, en Archiv für Hygiene. Bd. 49. Pag. 229.
10. LEHMANN. bij LEHMANN-NEUMANN[2]. Pag. 347.
11. BÖHME. Die Anwendung der Ehrlichschen Indolreaktion für bakteriologische Zwecke. Centralbl. für Bakteriol. I. Orig. Bd. 40. Pag. 129.
12. ROSENBERGER. The identification of the Colonbacillus. Philadelphia Medical Journal. March 8, 1902.

13. Zie ook SCHRÖDER. Beiträge zur Kenntnis der Stoffwechselprodukte des Bac. lact. aërogenes. Centralbl. für Bakteriol. II. Bd. 11. Pag. 732.
14. GRIMBERT et LEGROS. De l' identité du bacille lactique aérogène et du pneumobacille de Friedländer. Annales de l' Institut Pasteur. 1900 Pag. 479.
15. HARRISON. A comparative study of sixty-six varieties of gasproducing bacteria found in milk. Centralbl. für Bakteriol. II. Bd. 14. Pag. 359, 472.
16. BURRI und DÜGGELI. Beiträge zur Systematik der Coli-Aërogenes-Gruppe. Centralbl. für Bakt. I. Orig. Bd. 49. Pag. 145.
17 MOORE and WRIGHT, l. c. pag. 147.
18. LEMBKE. Bacterium coli anindolicum und Bacterium coli anaërogenes. Archiv für Hygiene. Bd. 27. Pag. 384.
19. CUSHING and LIVINGOOD. Experimental and surgical notes upon the bacteriology of the alimentary canal. The Johns Hopkins Hosp. Reports. Vol. 9. Pag. 543.
20. DYAR and KEITH. Notes on normal intestinal bacilli of the horse and of certain other domesticated animals. Technolog. Quaterly. Vol. VI. N°. 3. (Referaat in Centralbl. für Bakter. I. Bd. 16. Pag. 838).
21. TERBURGH. Die auf dem v. Drigalski-Conradischen Nährагar wachsenden Bacillen. Centralbl. für Bakter. I. Orig. Bd. 40 Pag. 258.
22. KUWABARA. Referaat van SHIGA in: Centralbl. für Bakter. I. Refer. Bd. 42. Pag. 135.
23. CONRADI. Ein Verfahren zum Nachweis der Typhuserreger im Blute. Deutsche medic. Wochenschr. 1909. Pag. 58.
24. MATZUSCHITA, l. c. pag. 148.
25. STRASBURGER. Untersuchungen über die Bakterien-

menge in menschlichen Fäces. Zeitschr. für klin. Medicin. Bd. 46. Pag. 413.
26. KOHLBRUGGE, l. c. pag. 147.
27. MACFADYEN. The behaviour of Bacteria in the digestive tract. Journ. of Anat. and Physiol. Vol. 21. Pag. 227, 413.
28. FALK. Ueber das Verhalten von Infektionsstoffen im Verdauungskanal. Virchow's Archiv. Bd. 93. Pag. 177.
29. LEUBUSCHER. Der Einflusz von Verdauungssecreten auf Bakterien. Zeitschr. für klin. Medicin. Bd. 17. Pag. 472.
30. RODET. De la variabilité dans les microbes. Paris. 1894.
31. ESCHERICH, l. c. pag. 146 en 151, en in: Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. 1899. Pag. 427.
32. BABES. Ueber Variabilität und Varietäten des Typhus-bacillus. Zeitschr. für Hygiene. Bd. 9. Pag. 323.
33. BURK. Untersuchungen über Bakterien der Coligruppe. Centralbl. für Bakteriol. I. Orig. Bd. 45. Pag. 577.
34. REVIS. Milk and the physiological properties of coliform organisms. Journ. of Pathol. and Bact. Vol. 12. Pag. 228.
35. LESAGE. Sur la difficulté d'isoler le Bacterium coli normal dans la dysenterie coloniale. Comptes rendus de l'Acad. des sciences. T. 135. Pag. 403.
36. RÉMY. A l'étude de la fièvre typhoide et de son bacille. Annales de l'Inst. Pasteur. 1900. Pag. 705.
37. MOUTIER. Recherches sur la groupe des paratyphiques. Arch. de médec. exper. et d'anat. pathol. T. 18.Pag. 649.
38. MASSINI. Ueber ein in biologischer Beziehung interessantei Colistamm. Archiv für Hygiene. Bd. 61. Pag. 250.
39. BURK. Mutation bei einem der Koligruppe verwandten Bakterium. Ibidem. Bd. 65. Pag. 235.
40. SAUERBECK. Ueber das Coli mutabile (Massini). Centralbl. für Bakteriol. I. Orig. Bd. 50. Pag. 572.
41. KLOTZ. Temporary alteration of character of an orga-

nism, belonging to the colongroup. Journal of Infect. Diseases. 1906. Pag. 35.
42. CANY. Etude de la séro-réaction individuelle chez les races coli-bacillaires. Centralbl. für Bakt. I. Orig. Bd. 32. Pag. 769.
43. PECKHAM. The influence of environment upon membres of the colongroup. Journal of exper. med. 1897. Pag. 549.
44. ERNST. Ueber einen anfangs atypischen Typhusstam. Arbeiten a. d. kön. Institut für exper. Therapie. Frankfurt. 1908. Hft. 4. Pag. 59.
45. ALTSCHÜLER. Ueber die Beziehungen des Bac. faecalis alcaligenes zu den Typhusbacillen. Münch. med. Wochenschr. 1904. Pag. 436.
46. ALMQUIST. Neue Tatsachen zur Biologie der Typhusbakterie. Centralbl. für Bakt. I. Orig. Bd. 45. Pag. 491.
47. FERREIRA, HORTA, PAREDES. Recherches sur le B. coli communis de l'intestin de l'Homme. Archivo do real Instit. bacteriol. Camara Pestana. T. 2. Pag. 153 en 203.
48. KLIMENKO. Die Gruppe des Bacillus faecalis alcaligenes. Centralbl. für Bakteriol. I. Orig. Bd. 43. Pag. 755.
49. EMMERICH. Untersuchungen über die Pilze der Cholera Asiatica. Archiv für Hygiene. Bd. 3. Pag. 291.
50. SANARELLI. Etiologie et pathogénie de la fièvre jaune. Annales de l'Institut Pasteur. 1897. Pag. 433, 673.
51. HOTTINGER. Bacillus sui pestifer. Centralbl. für Bakteriol. I. Orig. Bd. 47. Pag. 31, 186.
52. NENCKI. Citaat MANNABERG, l. c. pag. 147.
53. BRIEGER, l. c. pag. 145.
54. ESCHERICH, l. c. pag. 146.
55. THIERCELIN, l. c. pag. 147.
56. THIERCELIN et JOUHAUD. L'entérocoque. Comptes rend.

de la Société de biologie. 1902. Pag. 24, 686, 701, 750, 798.
JOUHAUD. Caractères de l'entérocoque. Thèse. Paris. 1903.
57. LEHMANN und NEUMANN, l. c. 2. Pag. 176, e. v.
58. KRUSE. Das Verhältnis der Milchsäurebakterien zum Streptococcus lanceolatus. Centralbl. für Bakt. I. Orig. Bd. 34. Pag. 737.
59. HIRSH. Ein Fall von Streptokokken-Enteritis im Säuglingsalter. Centralbl. für Bakteriol. I. Bd. 22. Pag. 369.
60. LIBMAN. Weitere Mitteilungen über Streptokokken-Enteritis bei Säuglingen. Ibidem. Pag. 376.
61. NOBÉCOURT. Etude sur les streptocoques de l'intestin des jeunes enfants. Journal de physiol. et de pathol. génér. 1899. I. Pag. 1162.
62. BOOKER. A bacteriological study of the summer diarrhoeas of infants. The Johns Hopkins Hosp. Reports. Vol. 6. Pag. 159.
63. LEWKOWICZ. Ueber den Enterococcus als Ruhrerreger. Autorefer. Centralbl. für Bakter. I. Bd. 29. Pag. 635.
64. TISSIER. La réaction chromophile d'Escherich et le bacterium coli. Comptes rend. de la Soc. de biologie. 1899. Pag. 943.
65. COHENDY. Aperçus sur la morphologie de la flore intestinale de l'homme. Ibidem. 1906. Pag. 415.
66. SITTLER, l. c. pag. 147.
67. TISSIER, l. c. pag. 146.
68. CAHN. Ueber die nach Gram färbbaren Bacillen des Säuglingsstuhles. Centralbl. für Bakteriol. Bd. 30. Pag. 721.
69. MORO, l. c. pag. 146, n^{0}. 23.
70. BEIJERINK. Ueber die Butylalkoholgährung. Verhandelingen der Kon. Akademie van Wetenschappen. Amsterdam. 2e Sectie. Dl. I. n^{0}. 10.

71. SCHATTENFROH und GRASSBERGER, l. c. pag. 148.
72. BIENSTOCK. Recherches sur la putréfaction. Annales de l'Institut Pasteur. 1899. Pag. 854.
Id. Untersuchungen über die Aetiologie der Eiweissfäulnis. Archiv für Hygiene. Bd. 36. Pag. 335; Bd. 39. Pag. 390.
73. TISSIER et MARTELLY. Recherches sur la putréfaction de la viande. Annales de l'Institut Pasteur. 1902. Pag. 865.
74. PASSINI, l. c. pag. 148.
75. ACHALME, l. c. pag. 151.
76. BOTKIN. Ueber einen Bacillus butyricus. Zeitschrift für Hygiene. Bd. 11. Pag. 421.
77. W. und R. HESSE. Ueber Züchtung der Bacillen des malignen Oedems. Deutsche med. Wochenschr. 1885. Pag. 214.
78. LIBORIUS, l. c. pag. 151.
79. BULLOCH. A simple apparatus for obtaining plate cultures of obligate anaërobes. Centralbl. für Bakteriol. Bd. 27. Pag. 140.
80. A. KLEIN. Ein Apparat zur bequemen Herstellung von anaëroben Plattenkulturen. Ibidem. Bd. 24. Pag. 967.
81. TAROZZI, l. c. pag. 151.
82. WRZOSTEK. Beobachtungen über die Bedingungen des Wachstums der obligatorischen Anaëroben in aërober Weise. Centralbl. für Bakter. Bd. 43. Pag. 17.
83. PFUHL. Die Züchtung anaërober Bakterien in Leberbouillon unter Luftzutritt. Ibidem. Bd. 44. Pag. 378.
84. TISSIER, l. c. pag. 146/47.
85. KEMP. Versuche den Granulobac. saccharobutyricus zu züchten. Centralbl. für Bakter. I. Orig. Bd. 48. Pag. 56.
86. VEILLON et ZUBER. Recherches sur quelques microbes strictement anaérobies. Archives de médec. expérim. et d'anat. pathol. 1898. Pag. 517.

87. WELCH and NUTTALL. A gas-producing bacillus (bacillus aërogenes capsulatus, nov. spec.). Bull. of the Johns Hopkins Hospital. Vol. 3. Pag. 81.
88. ERNST. Ueber einen gasbildenden Anaëroben im menschlichen Körper. Virchow's Archiv. Bd. 133. Pag. 308.
89. ACHALME, l. c. pag. 148.
90. METCHNIKOFF, l. c. pag. 148.
91. RETTGER. Studies on putrefaction. Journal of biological chemistry. Vol. 2. Pag. 71 en Vol. 4. Pag. 45.
92. FRIEDMANN, l. c. pag. 148.
93. GILBERT et LIPPMANN. Le microbisme normal de l'appendice. Comptes rend. de la Soc. de Biologie. 1906. Pag. 575.
94. NEUBAUER, l. c. pag. 150.
95. PASSINI. Variabilität der Bakterien und Agglutinationsphänomen. Münch. med. Wochenschr. 1904. Pag. 1083.
96. BIENSTOCK, l. c. pag. 148.
97. RODELLA. Sur la différenciation du „Bac. Putrificus" et des bacilles tryptobutyriques. Annales de l'Institut Pasteur. 1905. Pag. 804 en l. c. pag. 146.
98. SALUS. Zur Biologie der Fäulniss. Archiv für Hygiene. Bd. 51. Pag. 97.
99. CONRADI. Ueber spontane Wachstumshemmung der Bakterien infolge Selbstvergiftung. Münch. med. Wochenschr. 1905. Pag. 1761, 2164, 2228.

HOOFDSTUK IV.

Fakultatieve darmbakteriën.

Tot de fakultatieve darmbakteriën hebben we al die mikroörganismen te rekenen, die alleen dan, wanneer ze kort te voren op de een of andere wijze in den darm zijn gekomen, daarin gevonden worden, en na korteren of langeren tijd weer daaruit verdwijnen, zoodra ze niet meer worden aangevoerd. Uit deze definitie volgt, dat alle mikroben, die in de omgeving van het individu kunnen voorkomen, ook onder gunstige omstandigheden fakultatieve darmbewoners kunnen worden. Deze voor de mikroben gunstige omstandigheden zijn tweeledig; in de eerste plaats worden ze door de hygiënische verhoudingen gevormd, waaronder het individu leeft: bij een Homo sapiens, die zijn mond goed verzorgt, goed gepraepareerde spijzen nuttigt, in een hygiënische omgeving leeft, zal de fakultatieve darmflora kwalitatief en kwantitatief

veel eenvoudiger verhoudingen vertoonen, dan b. v. bij een canis vagabundus, wiens snoet geen broedplaatsen van mikroben ontziet. In de tweede plaats wordt deze flora beïnvloed door de verhouding van de bakteriën tot de verweermiddelen van het maagdarmkanaal; eenerzijds zullen de meest resistente mikroben 't gemakkelijkst tot in den darm doordringen, anderzijds zullen er des te minder den darm bereiken, naarmate b. v. het zoutzuur van de maag langer of in sterker koncentratie heeft kunnen inwerken.

Een beschrijving van alle fakultatieve darmbakteriën voor alle dieren en alle omstandigheden zou natuurlijk gelijk staan met het geven van een volledig overzicht van het geheele, bakteriologische gebied: elke mikrobe komt wel eens te gelegener tijd in de omgeving van eenig dier voor. Hiermede is tegelijk aangegeven, welk een nutteloos werk zij verrichten, die zonder scherp belijnd doel trachten de lijst der darmbakteriën met eenige nieuwe exemplaren te verrijken. 't Is daarom noodig, alvorens tot een onderzoek van fakultatieve darmbakteriën over te gaan, zich af te vragen, of er onder deze gevonden worden, die onder bepaalde omstandigheden, 't zij binnen de grenzen van 't nor-

male, 't zij reeds daarbuiten gelegen, beteekenis kunnen krijgen voor physiologie of pathologie van den darm, en zoo ja, hoe die 't best te vinden zijn. Ik zal daartoe verschillende rubrieken bespreken, waaronder de bakteriën naar hun verhouding tot den darm gerangschikt kunnen worden.

Allereerst dan de pathogene mikroben. Voorzoover deze veroorzakers zijn van specifieke ziekten, zooals typhus, cholera, dysenterie, tuberkulose, anthrax, e. a. vallen ze buiten het bestek van dit proefschrift. Al deze bakteriën kunnen echter ook, met spijs of drank in den darm gekomen, het lichaam weer verlaten, zonder een infektie te veroorzaken; in zoo'n geval zijn 't tijdelijk gewoon-fakultatieve darmbewoners en hebben zeker niet meer physiologische beteekenis, dan andere bakteriën van de groep, waartoe ze behooren; zoo typhus en dysenterie niet meer dan de coligroep, anthrax dan de subtilisgroep, enz.

Al de overigen vervallen weer dadelijk in twee rubrieken, al naarmate ze zich in den darm kunnen voortplanten, of zich daarin onder geen voorwaarde kunnen handhaven. Tot de laatste groep behooren allereerst de obligaat-thermophilen, dan al die mikro-

ben, welke uitsluitend bij lagere temperaturen groeien. Ook de obligaat aëroben, al kunnen ze misschien in den darm nog korten tijd leven, vinden daar toch zoo weinig O_2, dat ze zeker geen belangrijke funkties kunnen ontwikkelen. 't Zoeken naar en bestudeeren van deze bakteriën in den darm behoort zeer zeker tot bovengenoemd nutteloos werk. Behalve deze drie, van welker onbelangrijkheid we a priori zeker zijn, moeten we nog talrijke a posteriori uitsluiten, nl. al dezulken, die in relatief minimale hoeveelheden gevonden worden. Natuurlijk geldt deze laatste uitspraak alleen voor de onderzochte omstandigheden; 't is mogelijk, dat een of ander mikroörganisme, dat in die gevallen in den darm niet kan leven, onder geheel veranderde omstandigheden wel degelijk zijn geheele vitaliteit, zooals fermentatie, antagonistische kracht, enz. kan ontvouwen. Een onderzoek van deze bakteriën is weggelegd voor hen, die zulke omstandigheden later zullen bestudeeren; ik bepaal me tot die, door mij of mijn voorgangers nagegaan.

A. Proteusgroep. De bacillen der proteusgroep vormen in de gelatineplaten zeer karakteristieke kulturen. De gelatine wordt meer of minder snel vervloeid; de kolonie

is den eersten dag rond, maar krijgt daarna verschillend gevormde uitloopers, waarvan nu en dan het verband met de moederkolonie niet te zien is. Daar de kolonies snel groeien, is het wenschelijk, ze zoo spoedig en volkomen mogelijk uit te steken, want anders kunnen veel langzamer groeiende bakteriën in de omgeving zeer licht overgroeid worden, waardoor de resultaten onzuiver worden.

Proteusbacillen zijn zeer polymorph, veel sterker nog dan coli, verschillend lang, soms spiraalvormig; ze zijn sterk beweeglijk, niet-sporenvormend. Ze laten zich gemakkelijk kleuren; alleen met betrekking tot de Gramkleuring zijn de opgaven der onderzoekers zeer verschillend. Bij mijn kulturen heb ik dezelfde waarneming gedaan als FELTZ[1], dat de bacillen in zeer jonge kulturen (tot 16 uren oud) alle Grampositief zijn, in oudere grootendeels naar Gram zeer slecht kleurbaar zijn.

Op agarplaten is de groei veel minder typisch dan in gelatine, toch zeer goed van coli-kolonies te onderscheiden, nooit zuiver rond, geelachtig, gegranuleerd. Op aardappel wordt een verschillend dikke, grijsgele, korrelige kultuur gevormd, dus niet typisch. Bouillon

wordt sterk troebel en alkalisch gemaakt, onder vorming van H_2S, indol en andere stinkende produkten.

Van de koolhydraten worden glykose, sacharose en maltose onder gasvorming vergist, laktose niet. Melk wordt door de *meeste* stammen tot stolling gebracht; *alle* stammen peptonizeeren de caseïne. Ook de overige eiwitten worden aangetast onder zeer hevige stankvorming. Volgens BIENSTOCK[2] en RETTGER[3] hebben we daaarbij niet met een zuiver rottingsproces te doen, maar met een stofwisselingsproces; alle overigen, waaronder HAUSER[4] en TISSIER-MARTELLY[5] deze kwestie 't grondigst bestudeerd hebben, spreken dit echter tegen. Hoe dit zij, in elk geval vormt proteus uit eiwitten en sommige aminozuren (NAWIASKY[6]) boterzuur, barnsteenzuur, azijnzuur, koolzuur, NH_3, leucine, asparagine, en vooral uit de hoogere eiwitten chemisch nog niet nader gedefiniëerde, uiterst giftige stoffen. Van gewicht is echter, dat proteus bij aanwezigheid van suiker de eiwitten niet aantast.

Naar de snelheid of afwezigheid der gelatinevervloeiing heeft HAUSER[4] proteus in drie soorten verdeeld; later is echter gebleken, dat dit geen scherpe scheiding kan zijn, daar er talrijke overgangsvormen be-

staan, en er bovendien uit eenzelfde stam zich in dit opzicht verschillend gedragende bacillen kunnen gekweekt worden (HAUSER[7] e. a.).

Terwijl vroegere auteurs proteus als obligaat darmbewoner bij den mensch beschrijven, is hij later nooit geregeld gevonden, bovendien steeds in zeer geringe hoeveelheid en wel meestal in het gedeelte van den dunnen darm, waar zich spijsbrij bevond, en een enkele keer in 't coecum. Van de dieren wordt hij vrij geregeld bij karnivoren, uiterst zelden bij de overigen gevonden.

Ook ik heb bacillen uit deze groep uit konijnen- en hondendarm gekweekt. Bij mijn konijnen heb ik hem viermaal gevonden, driemaal [1]) in zeer geringe hoeveelheid in den dunnen darm en eenmaal in vrij groote hoeveelheid, n.l. bij een konijn [2]), dat eenigen tijd met serum gevoed was. Bij de honden heb ik hem viermaal geïsoleerd en één keer niet; merkwaardig is, dat deze laatste hond alleen met brood en aardappelen was gevoed.

In de natuur wordt proteus ook slechts in geringe

---

1) Protokol 2, 4 en 13. 2) Protokol 8.

hoeveelheid aangetroffen, behalve overal, waar zich rottend eiwit bevindt.

Uit deze waarnemingen valt af te leiden, dat proteus geen obligate darmbacil is, maar met het voedsel wordt aangevoerd, vrij spoedig in den darm te gronde gaat en dat wel des te sneller, naarmate hij er minder geschikt voedsel vindt. Bij een overwegende dierlijk-eiwitvoeding blijft hij langer leven, zal dus ook in grooter getale op de platen verschijnen; des te sterker wordt dit, wanneer er door een of ander abnorm proces rotting in den darm optreedt. In zulke gevallen kan proteus door zijn vermogen, sterke vergiften te vormen, van groot pathologisch belang worden.

Er is nóg een eigenschap van proteus, die voor de pathologie van gewicht is, n.l. dat andere bakteriën, zooals coli, staphylo- en streptokokken, met proteus samengroeiend veel virulenter worden; vooral is dit van belang bij de in hoofdstuk VI nog te bespreken infekties van enterogenen oorsprong.

B. Subtilisgroep. Tot de subtilisgroep reken ik alle bacillen, die de navolgende eigenschappen bezitten:

1. 't Zijn flinke, min of meer dikke bacillen, met middelstandige sporen (tenminste nooit zuiver eindstandig),

die in oude kulturen doorgaans tot draden uitgroeien en volgens GRAM kleurbaar zijn; bij GRAM-kleuring is vaak, vooral in oudere kulturen, slechts een deel van het bakterielichaam gekleurd.

2. Gelatine wordt volkomen vervloeid, meestal zeer snel, zelden langzaam. Kolonies zijn rond, vertoonen geen vertakkingen.

3. Melk wordt gepeptonizeerd, meestal na voorafgaande koagulatie.

4. Uit koolhydraten wordt geen gas gevormd, de zuurvorming is bij de verschillende soorten zeer verschillend.

5. Op aardappel heeft een overvloedige, typische groei plaats; de aardappelgroei is een der beste kenmerken ter onderscheiding der verschillende soorten.

6. Op bouillon wordt een vliesje gevormd.

Behalve de typische verschillen op aardappel komen er nog kleinere groeiverschillen voor op agar en gelatine; sommige maken bouillon troebel, andere laten ze helder, vormen alleen een vliesje; ook in den vorm van dit vliesje bestaan kleine verschillen. Eindelijk vormen sommige meer ronde, andere meer ovale sporen.

De overige verschillen, die men vindt, zooals ver-

houding tot de koolhydraten, min of meer snelle gelatinevervloeiing, al of niet melkstolling, enz., vallen reeds binnen de grenzen der verschillende soorten, kunnen dus niet ter soortbepaling dienen.

Twee soorten, bac. ruminatus en bac. simplex, zijn onbeweeglijk; al de overige zijn beweeglijk, de meesten zelfs zeer sterk.

Al de eigenschappen der verschillende soorten uit deze groep, in den darm gevonden, afzonderlijk op te noemen, laat de omvang van dit proefschrift niet toe. Ik verwijs daarvoor naar de verschillende boeken over bakteriologische diagnostiek; ik zelf heb me gehouden aan de opgaven van LEHMANN en NEUMANN[8]. Zooals deze aangeven, zijn de verschillende soorten zeer nauw met elkaar verwant, bovendien zijn er nog allerhande tusschensoorten, zoodat 't mij niet altijd mogelijk was met zekerheid een naam te geven; ik heb zulke bac. in de protokollen met een ? voorzien.

Van deze groep werden door mij uit den konijnendarm geïsoleerd *bac. simplex*, *subtilis*, *megatherium*, *mesentericus vulgatus* en *fuscus*, *pumilus* en *asterosporus*; en wel bij alle konijnen, behalve bij die, welke langer dan 12 dagen gehongerd hadden; bovendien vond ik

ze bij de konijnen, die eenigen tijd steriel voedsel hadden gekregen, in veel geringer getale. Wat de verspreiding over het darmkanaal betreft, zijn ze relatief 't sterkst vertegenwoordigd in de spijsbrij van den dunnen darm, nemen naar het einde toe af, zijn in 't rectum meestal zeer schaars; in het darmslijm komen ze nooit voor.

Bij den hond vond ik alleen *bac. subtilis* en *mesentericus vulgatus;* ze kwamen er in veel kleiner aantal voor dan bij het konijn, o. a. in den dunnen darm veel minder dan de niet-sporendragende gelatinevervloeiers; ook in den dikken darm behoorden ze tot de minst frequenten; in het darmslijm vond ik ze nooit, evenmin in de faeces.

In de litteratuur ook vindt men er van melding gemaakt, dat deze bacillen in den darm zijn gevonden, maar slechts sporadisch.

Uit alle gegevens blijkt, dat deze bacillen tot de fakultatieve darmbewoners behooren; ze komen met de spijs binnen, zijn door hunne sporenvorming vrij goed bestand tegen de baktericide invloeden, maar kunnen zich weinig of niet vermeerderen.

Toch zijn ze zeer waarschijnlijk van belang voor

de physiologie van den darm. Rossi[9] en Bail[10] hebben van talrijke bacillen, tot deze groep behoorend, aangetoond, dat ze een z.g. pektinaze afscheiden, een ferment, dat in staat is de pektine, het hoofdbestanddeel der scheidingslamellen van plantencellen, op te lossen; door deze eigenschap maken ze de voedingsstoffen der plantencellen toegankelijk voor de inwerking van andere fermenten. Dit nu is vooral van belang bij de voeding met rauwe vegetabiliën, vooral kool- en bietensoorten. Daar ze nu bovendien konstante begeleiders dezer voedingsmiddelen zijn [1]), zoodat we ze bijna obligate bewoners der vegetabiliën zouden kunnen noemen, zullen ze zich ook steeds met deze in het darmkanaal bevinden. Hoewel 't geen obligate darmbewoners zijn, dus niet onder *alle* omstandigheden daarin voorkomen, zijn ze er toch steeds dan aanwezig, wanneer ze nuttig kunnen werken.

C. *Anthraxgroep.* De bacillen, hiertoe behoorend, komen in alle karakteristieke eigenschappen met de vorige overeen, alleen vormen ze op gelatine geen

1) Op aardappelen vindt men steeds een of meer mesentericussoorten; op kool megatherium en tumescens; op bieten tumescens, carotarum, asterosporus, e. a.; op rapen bac. simplex, pumilus, graveolens, ruminatus; enz.

ronde kolonies, maar kolonies met min of meer lange vertakkingen, die vooral in een steekkultuur zeer karakteristiek zijn.

Behalve bac. anthracis, die alleen bij miltvuur, niet als saprophyt voorkomt, zijn ook deze, evenals die der vorige groep, overal in den grond of op verschillende planten gevonden; ze zijn voor 't meerendeel beweeglijk. De voornaamste zijn bac. mycoïdes, carotarum, sphaericus, robur en Ellenbachiensis, waarvan ik den eerste éénmaal bij een hond, den laatste verscheidene malen bij konijnen heb gevonden.

Voor 't overige geldt van deze groep 't zelfde, wat ik over de Subtilisgroep gezegd heb.

D. Coligroep. Deze groep is reeds uitvoerig bij de obligate darmbakteriën behandeld. Daar in voedsel, in water, enz. talrijke bakteriën uit deze groep voorkomen, zullen ze ook doorloopend worden opgenomen. Ze zijn echter zeer gevoelig voor de inwerking van het maagsap; kunnen dus niet gemakkelijk tot in den darm doordringen. Ze kunnen zelfs meestal niet uit de maag gekweekt worden; BALLNER[11] en HOROWITZ[12] hebben daarop vooral de aandacht gevestigd, ook uit mijn protokollen blijkt hetzelfde. Toch is het goed, te bedenken, dat niet per se

elke coliachtige bacil, in den darm gevonden, obligate darmbewoner is, vooral niet wanneer men slechts énkele exemplaren van een sterk afwijkend type vindt.

E. Bact. vitulinum-groep. Tot de vitulinumgroep reken ik alle sporenvrije bacillen, die in hoofdzaken op bact. coli gelijken, alleen de gelatine in korteren of langeren tijd vervloeien. Evenals die der coligroep, verhouden ook de bacillen uit deze groep zich zeer verschillend ten opzichte van de koolhydraten. Daar deze groep echter veel minder onderzocht is, is het nog niet uit te maken, of er even talrijke overgangsvormen en even sterke variabiliteit bestaan; op geheel willekeurige wijze zijn dan ook bij elke afwijkende eigenschap nieuwe soorten opgesteld.

Zooals we reeds bespraken is bact. cloacae een overgangsvorm tusschen beide groepen. Voorts behooren talrijke bacillen uit voedsel en water hierbij, zooals bac. aquatilis, bac. devorans, de meeste der door HOLLIGER[13] en LEVY[14] uit deeg gekweekte bacillen, en vele andere. Er is dus gelegenheid te over, dat deze bacillen in den darm komen; toch worden ze er zelden aangetroffen en dan nog hoofdzakelijk in de spijsbrij in 't begin van den darm en in betrek-

kelijk geringe hoeveelheden. BLEISCH[15] heeft er één uit faeces geïsoleerd; FORD[16] verscheidene uit den dunnen darm, enkele uit 't coecum; JORDAN[17] isoleerde 't eerst bac. cloacae uit faeces. Waarschijnlijk behoort ook hierbij bac. liquefaciens ilei, dien MACFADYEN, NENCKI en SIEBER[18] en na hen andere onderzoekers vrij geregeld in kleine hoeveelheid uit een dunnen-darmfistel kweekten. In elk geval hebben we wel met fakultatieve darmbewoners te doen, die zoo goed als geen physiologische beteekenis bezitten. Enkele soorten zijn voor dieren pathogeen en veroorzakers van dierepidemieën.

Bij den hond heb ik bac. gastricus en bac. entericus in den dunnen darm, den laatste ook één keer in het coecum gevonden. Bij de konijnen vond ik bac. cloacae, bac. gastricus, bac. liquefaciens, bac. chylogenes, bac. jejunalis en een bacil, die ik nergens beschreven heb gevonden; deze gelijkt 't meest op bac. entericus Ford, vormt echter een fijne, witte kultuur op aardappel en is onbeweeglijk, ik heb hem genoteerd als *bac. entericus immobilis*. Voor de verschillende eigenschappen verwijs ik naar het werk van FORD[16], van wien ik ook de namen heb overgenomen, al heeft hij aan enkele soorten, die reeds vroeger elders gevonden waren, nieuwe

namen gegeven; zoo is, naar ik meen, bac. entericus identiek met bac. foetidus liquefaciens TAVEL en bac. gastricus met bac. levans HOLLIGER.

F. Kleurstofvormende bakteriën. Onder deze nemen we waarschijnlijk verschillende groepen tezamen. Hoewel ze zeer veel in de natuur voorkomen, zijn ze nog weinig onderzocht; 't zijn echte, onbelangrijke saprophyten. Ze zijn meestal nogal gevoelig voor uitwendige invloeden. In den darm komen ze slechts zeer sporadisch voor en zijn ze zonder eenig belang. Hiertoe behooren de door mij geïsoleerde bac. erythrogenes, bact. helvolum en bac. luteus (deze laatste past bijna op de beschrijving van bact. luteum bij LEHMANN en NEUMANN, vervloeit echter geen gelatine en vormt gas uit glykose, is dus waarschijnlijk identiek met den bac. luteus van FLÜGGE).

G. Fluorescensgroep. De fluorescensgroep omvat gelatinevervloeiende en niet-vervloeiende bacillen; toch zijn de verschillende soorten zoo nauw verwant, dat men ze tot éénzelfde groep kan rekenen. Tot de vervloeiende behooren bac. pyocyaneus en de fluorescens-liquefaciens-soorten, die naar de kleur nog verder onderscheiden worden. RUZICKA[19] heeft de verschillen tus-

schen pyocyaneus- en eenige groene fluorescens-stammen nauwkeurig bestudeerd en komt zelfs tot de konklusie, dat ze tot één soort behooren, waarvan pyocyaneus de pathogene vorm voorstelt; LEHMANN en NEUMANN[8] zijn 't op grond van eigen onderzoekingen hiermee eens.

Tusschen bac. fluorescens en bac. putidus bestaat alleen verschil in gelatine-vervloeiing, terwijl er tusschen beide talrijke overgangsvormen voorkomen; bovendien heeft MATZUSCHITA[20] fluorescensstammen beschreven, die hun vervloeiend vermogen verloren, dus tot putidus werden, zoodat men ze in elk geval als zeer nauwverwant kan beschouwen.

Reeds in hoofdstuk III hebben we gezien, dat bac. faecalis alcaligenes volgens de onderzoekingen van KLIMENKO[21] als een overgangsvorm tusschen de coligroep en bac. putidus is te beschouwen.

Van deze groep komen zoowel putidus als fluorescens zeer vaak in den darm voor, hoofdzakelijk in den dunnen darm. Ook ik heb fluorescens ettelijke keeren bij mijn konijnen en honden gevonden. Ook een typische pyocyaneus is vaak in den darm gevonden, vooral bij kleine kinderen; dit is daarom van belang, omdat

deze bacil, zij het ook zwak, pathogeen is. Hij is zelfs als oorzaak van groene kinderdiarrhoeën beschreven door ESCHERICH[22], bij typhus- en cholera-achtige aandoeningen van volwassenen door KURTH[23] en LARTIGAU[24]; in al deze gevallen werd echter niet afdoende bewezen, dat pyocyaneus geen toevallige begeleider van 't eigenlijke agens was.

Physiologische beteekenis voor den darm heeft deze groep wel niet; pathologische beteekenis vooral dan, wanneer door verdere onderzoekingen inderdaad mocht blijken, dat bac. pyocyaneus een virulente fluorescens is.

H. Acidophile bakteriën. Of we bij een acidophilengroep niet misschien bacillen uit verscheidene groepen onderbrengen, is nog twijfelachtig; voorloopig echter is 't uit praktische overwegingen wenschelijk, bacillen, die de eigenschap gemeen hebben, bij sterk zure reaktie het best of uitsluitend te groeien, bij elkaar te behandelen. Om ze te isoleeren, bezigt men sterk zure bouillon, 't best is 't Heymannsche mengsel te gebruiken (1 à 2 % glykose en 1 % ijsazijn in bouillon), dit na enting 12 à 24 uur bij 37° te laten staan, en één cM^3. daarvan tot een zure agarplaat

te verwerken; gelatine is minder gewenscht, daar de acidophilen ook min of meer thermophiel zijn en beneden 30° zeer slecht, beneden 20° niet groeien. Op de platen komen dan tot ontwikkeling naast obligaat- ook fakultatief-acidophilen, die echter langzamer groeien en kleinere kolonies vormen; onder de laatste behooren van de bakteriën, die vaak in den darm voorkomen, vooral bac. liquefaciens ilei, staphylococcus albus, streptococcus acidi lactici, enterococcus en een bacil uit de coligroep, bac. acidi lactici. In de zure agar vormen ze volgens CAHN[25] drie verschillende kolonies: *a.* fijne schijfjes, *b.* groote, gele kolonies met 3 vlakken dooreen, *c.* kogelvormige kolonies met lange uitloopers. Ik heb alleen de tweede soort ontmoet op mijn platen; en juist deze geeft eenige moeilijkheden met kokkenkolonies, die er ook vaak zoo uitzien; de acidophilen zijn echter steeds iets gekarteld, kokkenkulturen niet.

De acidophilen zijn onbeweeglijk, Grampositief, vormen geen sporen, vervloeien de gelatine niet, vormen geen gas uit de suikers, geen indol, ze hebben dus weinig intenze vitaliteit, en zijn waarschijnlijk voor de physiologie van den darm van weinig beteekenis, alleen een indikator voor een zure om-

geving. Voor verdere bijzonderheden verwijs ik naar de uitvoerige studies van MORO[26], FINKELSTEIN[27], CAHN[25], CIPOLLINA[28] en WEISS[29].

Uit den aard hunner eigenschappen groeien ze alleen in den dunnen darm, waarin ze dan ook, sedert MORO[26] en FINKELSTEIN[27] ze 't eerst geïsoleerd hebben, door alle onderzoekers bijna geregeld gevonden zijn. Daar ze op de gewone platen niet opkomen, is 't onmogelijk op deze wijze hun betrekkelijk aantal ten opzichte van de overige bacillen te bepalen. In het volgens WEIGERT-ESCHERICH gekleurde praeparaat gaat dit al iets beter, daar ze daarin door hun kleur van de Gramnegatieve, door hun vorm van de meeste Grampositieve te onderscheiden zijn. Niet te onderscheiden zijn ze van bac. bifidus en bac. exilis, welken laatste CAHN[25] trouwens tot de acidophilen rekent; zeer moeilijk van de bacillen uit de fluorescensgroep.

Bij tien konijnen heb ik op bovengenoemde wijze naar acidophilen gezocht, steeds zonder resultaat, er kwamen eenige enterococcus-, vaak acidi-lactici-, één keer staphylokokken-kulturen tot ontwikkeling. Wel heb ik een paar keer bac. exilis gevonden.

Bij vier honden heb ik 't zelfde gedaan en steeds

een bacil van het type acidophilus MORO[1]), eens een bac. exilis geïsoleerd. De laatste had ook eenige zeer kleine kolonies op de zwakzure gelatineplaat gevormd. In het darmslijm bij hond 1 heb ik geen enkele kolonie gevonden, wat trouwens ook niet te verwachten is, daar dit doorgaans zwak alkalisch is; alleen de spijsbrij in den dunnen darm reageert zuur. Alles bij elkaar genomen meen ik dan ook, dat we de acidophilen bij alle dieren tot de fakultatieve darmbewoners moeten rekenen.

I. Thermophile bakteriën. Om de redenen, in het begin van dit hoofdstuk opgenoemd, heb ik niet naar thermophile bakteriën gezocht.

K. Gelatine-niet-vervloeiende mikrokokken. De voornaamsten der gelatine-niet-vervloeiende mikrokokken, n.l. die der enterococcusgroep, zijn reeds in het vorige hoofdstuk behandeld als obligate darmbakteriën.

De overige worden zeer zelden in den darm aangetroffen; ESCHERICHS[32] „Porcellancoccus", de diplococcus albus intestinorum van WEISS[29] en de pseudo-enterococcus van JACOBSON[33] behooren hiertoe.

---

1) Alleen heb ik niet, zooals MORO[26] en RODELLA[30] verlakkingen kunnen waarnemen; TISSIER[31] en CAHN[25] deden trouwens dezelfde ervaring op.

Ook ik heb bij enkele konijnen kokken gevonden, die gelatine niet aantasten, n.l. microc. sulfureus, microc. aurantiacus elk één keer, en twee keer een kok, die nagenoeg met LEHMANN—NEUMANNS beschrijving van micr. candicans overeenkomt, alleen heb ik eenige keeren gasontwikkeling in glykose-agar waargenomen.

Al deze maken de voedingsbodems zuur, de meeste stollen de melk; indien ze dus nog eenige vitaliteit in den darm behouden hebben, zullen ze tot versterking der zure reaktie meewerken. Als echte fakultatieve darmbewoners hebben ze geen verdere physiologische beteekenis. De streptoc. pyogenes, die een enkele keer gevonden schijnt te zijn, kan natuurlijk pathologische beteekenis krijgen.

L. Gelatine-vervloeiende mikrokokken. Tot de gelatine-vervloeiende kokken behooren de pyogene staphylokokken, de meeste sarcinen en talrijke saprophytische mikrokokken. Ze worden onderling onderscheiden door de grootte en rangschikking (staphylokok, sarcina, streptokok of diplokok) der individuën, door de kleurvorming op enkele voedingsbodems, 't al of niet vormen van kolonie-vertakkingen op gelatine en het peptonizeerend vermogen; de overige biochemische eigen-

schappen zijn voorloopig nog niet bruikbaar voor een systematische indeeling.

Ze komen nagenoeg alle veel voor in de omgeving van het individu, zijn vrij resistent, zoodat men ze geregeld in het begin van den darm in de spijsbrij aantreft, soms tot in coecum en colon; in faeces worden ze zeer zelden gevonden. Van een konstant voorkomen van bepaalde soorten of van een zekere groep is echter niets waargenomen, ook zijn ze in het slijm van den goed gereinigden darmwand niet te vinden; het zijn dus fakultatieve darmbewoners.

Physiologische beteekenis kunnen in geringe mate enkele soorten hebben, die 't vermogen bezitten hoogere eiwitten aan te tasten; enkele sarcinensoorten vormen daarbij, althans in vitro, giftige produkten.

Daar ook de pyogene staphylokokken en de pathogene sarcinen nu en dan in noemenswaardige hoeveelheid gevonden zijn, kunnen deze bij wijziging der physiologische verhoudingen pathologische beteekenis krijgen.

Exemplaren dezer soorten werden door nagenoeg alle onderzoekers in den darm gevonden; een opsomming daarvan is overbodig werk.

Bij de konijnen heb ik 7 keer staph. pyogenes albus,

microc. radiatus en coronatus ieder 2 keer, en sarcina fulva en lutea elk 1 keer gevonden. Bij den hond vond ik 3 keer staph. albus, 2 keer streptococcus liquefaciens ilei en 1 keer microc. coronatus.

M. Spirillen en Vibrionen. In water, vooral in stroomend water, zijn zeer vaak vibrionen gevonden, waarvan sommige groote moeilijkheden opleveren bij 't cholera-onderzoek. In den mond komen, waarschijnlijk als obligate bewoners, verschillende spirillen en spirochaeten voor.

Zeker is 't, dat ze weinig bestand zijn tegen de invloeden van maag- en darmsap; o. a. is dit bewezen voor vibrio Metchnikoff door SCHÜTZ[34], voor vibrio Finkler-Prior door MACFADYEN[35]; toch blijken nu en dan enkele te ontsnappen, zelfs worden nog in faeces-praeparaten enkele individuën gezien; ze daaruit te kweeken is echter zeer moeilijk, 't zij omdat ze reeds dood of onoverentbaar geworden zijn, 't zij omdat ze door de anderen, die hen 1000 à 10.000 × in aantal overtreffen, overgroeid worden. In elk geval blijkt wel, dat ze echte fakultatieve darmbewoners zijn; de waarneming van KUISL[36], die in twee gevallen in 't coecum vibrionen bijna in reinkultuur vond, blijft daarbij onverklaard.

Bij konijnen heb ik ze nooit ontmoet, noch kultureel, noch mikroskopisch; bij één hond waren spirillen en vibrionen in het mikroskopisch praeparaat te zien; ik kon ze echter niet tot ontwikkeling brengen.

Merkwaardig is nog, dat men bij diarrhoeën de vibrionen vermeerderd vindt, soms zelfs zeer sterk, zonder dat ze een bepaald pathogene rol spelen.

N. Anaërobe bakteriën. Van de anaëroben zijn bac. bifidus en de butyricusgroep reeds in het vorige hoofdstuk behandeld. Er zijn nog talrijke andere anaërobe bacillen uit den darm geïsoleerd, meestal echter zoo gebrekkig beschreven, dat 't niet mogelijk is uit te maken, onder welke rubriek ze thuis behooren. Escherich[32], Hammerl[37], Horowitz[12], Hütteman[38] e. a. hebben er bij mensch en dieren naar gezocht, zonder iets te vinden. Mannaberg[39], Flügge[40] en Klein[41] vonden er bij verschillende individuën, beschreven ze echter niet voldoende. Rodella[42] gaf 't eerst een iets nauwkeuriger beschrijving van een achttal bacillen, in normale en pathologische gevallen geïsoleerd. Een van deze, de z.g. bac. Rodella III, is ook door Moro[43], Tissier[44] en Friedmann[45] gevonden; de andere zijn deels niet nauwkeurig genoeg beschreven, deels met elders be-

schrevene identiek. Tenslotte heeft KLEIN[46] nog den bac. enteritidis en cadaveris sporogenes uit faeces gekweekt, de eerste alleen in pathologische gevallen; de laatste is ook door FRIEDMANN[45] en METCHNIKOFF[47] gevonden. METCHNIKOFF houdt beide voor identiek; BIENSTOCK[48] meent, dat cadaveris sporogenes dezelfde als bac. putrificus is. Ik zelf heb geen dezer anaëroben gevonden.

Tenslotte hebben sommigen ook anaërobe kokken gevonden, waarvan de eigenschappen nog minder goed beschreven zijn; ook zoodanige heb ik niet gevonden.

O. Overige darmflora. Zeer sporadisch zijn in den darm nog bakteriën gevonden, tot geen der opgesomde groepen behoorende, zooals zuurvaste staafjes, pseudodiphtheriebacillen en andere, die, voorzoover het saprophyten zijn, niet de minste waarde hebben, daar ze hoogst zelden in 't voedsel voorkomen, en reeds spoedig na opname weer uit den darm verdwenen zijn.

Ook noemen verschillende schrijvers nog gistcellen en schimmels; maar juist de nauwkeurigste onderzoekers vonden ze 't minst, zoodat we hoogstwaarschijnlijk met verontreinigingen te doen hebben.

LITTERATUUR.

1. FELTZ. Contribution à l'étude du proteus vulgaris. Thèse. Paris. 1900.
2. BIENSTOCK, l. c. pag. 264.
3. RETTGER, l. c. pag. 265.
4. HAUSER. Ueber Fäulnissbacterien. Leipzig. 1885.
5. TISSIER et MARTELLY, l. c. pag. 264.
6. NAWIASKY. Ueber die Umsetzung von Aminosäuren durch Bac. proteus vulgaris. Archiv für Hygiene. Bd. 66. Pag. 209.
7. HAUSER. Ueber das Vorkommen von Proteus vulgaris nebst einigen Bemerkungen zur Biologie. Münchener medic. Wochenschr. 1892. Pag. 103.
8. LEHMANN und NEUMANN. Grundriss der Bakteriologie und Lehrbuch der speziellen bakteriologischen Diagnostik. 4e druk. München. 1907.
9. ROSSI. Contributo allo studio della decomposizione dei vegetali. Arch. de Farmacol. speriment. III. Fasc. 10. Refer.: Centralbl. für Bakt. II. Bd. 14. Pag. 529.
10. BAIL. Versuche über die Verwesung pflanzlicher Stoffe. Centralbl. für Bakteriol. II. Bd. 9. Pag. 501.
11. BALLNER, l. c. pag. 150.
12. HOROWITZ, l. c. pag. 149.
13. HOLLIGER. Bakteriologische Untersuchungen über Mehlteiggärung. Centralbl. für Bakteriol. II. Bd. 9. Pag. 305.
14. LEVY. Hygienische Untersuchungen über Mehl und Brot. Archiv für Hygiene. Bd. 49. Pag. 62.
15. BLEISCH. Beitrag zur bakteriologischen Differential-

diagnose der Cholera. Zeitschr. für Hygiene. Bd. 13. Pag. 31.

16. FORD. The Classification and Distribution of the intestinal Bacteria in Man. Studies from the Royal Victoria Hospital. Montreal. Vol. 1. N°. 5.
17. JORDAN. Report of the State Board of Health of Massachusetts. 1890. Pag. 836.
18. MACFADYEN, NENCKI und SIEBER, l. c. pag. 149.
19. RUZIČKA. Experimentelle Studien über die Variabilität des Bac. pyocyaneus und des Bac. fluorescens liquefaciens. Archiv für Hygiene. Bd. 34. Pag 148 en Bd. 37. Pag. 1.
20. MATZUSCHITA. Ueber die Veränderlichkeit der Eigenschaft der Bacillen, die Gelatine zu verflüssigen. Centralbl. für Bakteriol. I. Bd. 28. Pag. 303.
21. KLIMENKO, l. c. pag. 262.
22. ESCHERICH. Pyocyaneusinfektionen bei Säuglingen. Centralbl. für Bakter. I. Bd. 25. Pag. 117.
23. KURTH. Bericht über das bakteriol. Institut zu Bremen. 1893—1897. Ibidem. Bd. 24. Pag. 924.
24. LARTIGAU. A report of two cases of typhoid infection without any intestinal lesions. New York medic. Journal. Vol. 70. Pag. 158.
25. CAHN, l. c. pag. 263.
26. MORO. Ueber die nach Gram färbbaren Bacillen des Säuglingsstuhles. Wien. klin. Wochenschr. 1900. Pag. 135. Id. Ueber den Bac. acidophilus nov. spec. Jahrbuch für Kinderheilk. Bd. 52. Pag. 38.
27. FINKELSTEIN, l. c. pag. 146.
28. CIPOLLINA, l. c. pag. 146.
29. WEISS, l. c. pag. 147.
30. RODELLA, l. c. pag. 146, n°. 20.

31. TISSIER, l. c. pag. 146, n°. 17.
32. ESCHERICH, l. c. pag. 146.
33. JACOBSON, l. c. pag. 149.
34. SCHÜTZ. Bakteriologisch-experimenteller Beitrag zur Frage gastro-intestinaler Desinfection. Berl. klin. Wochenschr. 1900. Pag. 553.
35. MACFADYEN, l. c. pag. 261.
36. KUISL. Beiträge zur Kenntniss der Bacteriën in normalen Darmtractus. Inaug.-Dissert. München. 1885.
37. HAMMERL, l. c. pag. 148.
38. HÜTTEMAN, l. c. pag. 150.
39. MANNABERG, l. c. pag. 147.
40. FLÜGGE. Die Mikroörganismen. 1896.
41. E. KLEIN. Bac. enteritidis sporogenes. Centralbl. für Bakteriol. Bd. 18. Pag. 737; Bd. 22. Pag. 577; Bd. 23. Pag. 542; Bd. 25. Pag. 737.
42. RODELLA, l. c. pag. 146, n°. 22.
43. MORO, l. c. pag. 146, n°. 23.
44. TISSIER, l. c. pag. 146, n°. 24.
45. FRIEDMANN, l. c. pag. 148.
46. E. KLEIN. Ein Beitrag zur Bakteriologie der Leichenverwesung. Centralbl. für Bakteriol. Bd. 25. Pag. 278 en Cit. n°. 41.
47. METCHNIKOFF, l. c. pag. 148.
48. BIENSTOCK. Du rôle des bactéries de l'intestin. Annales de l'Inst. Pasteur. 1900. Pag. 750.

HOOFDSTUK V.

De physiologische beteekenis der Darmflora.

Reeds in hoofdstuk I hebben we gezien, dat men onder invloed van PASTEURS werk en ideeën zijn aandacht is gaan wijden aan de physiologische beteekenis der darmbakteriën. Al dadelijk gaf daarbij de fundamenteele vraag, of het maagdarmkanaal zonder hulp der bakteriën aan al de haar te stellen eischen kan voldoen, aanleiding tot zeer groote meeningsverschillen.

In een inleiding op een publikatie van DUCLAUX bespreekt PASTEUR[1] in 1885 deze vraag; hij dringt daarin aan op een onderzoek naar de levensvatbaarheid van een individu met sterielen darminhoud en doet daarbij de volgende krasse uitspraak: „.... j'enterprendrais cette étude, si j'en avais le temps, *avec la pensée préconçue que la vie, dans ces conditions, deviendrait impossible.*" Met klem komt NENCKI[2] reeds

in 't volgend jaar tegen deze meening op, noemt de beteekenis der darmbakteriën „eine rein parasitäre" en verkondigt de lijnrecht tegenovergestelde meening, dat het leven bij sterielen darminhoud gemakkelijker en krachtiger moet zijn, dan wanneer het individu in zijn darmkanaal mikroben herbergt; een eenigszins belangrijk bewijs voor zijn stelling geeft hij echter niet.

Met deze twee uitspraken zijn tegelijk de twee uiterste meeningen gegeven: heeft PASTEUR gelijk, dan is er geen leven mogelijk, zonder medewerking der darmbakteriën; heeft NENCKI gelijk, dan moet onder die omstandigheden juist een betere en snellere ontwikkeling te konstateeren zijn. Uit verschillende onderzoekingen nu blijkt ten duidelijkste, dat *beiden* ongelijk hadden.

Pas in 1895 hebben NUTTALL en THIERFELDER[3], die dezelfde meening als NENCKI waren toegedaan, getracht de juistheid hunner overtuiging proefondervindelijk te bewijzen. Zij hebben caviae, die per sectionem caesaream geboren waren, zooveel mogelijk steriel verpleegd en na 8 dagen gedood. Enkele der proefdieren bleken inderdaad volkomen bakterievrij te zijn gebleven; daar deze zich in geen enkel opzicht minder goed

ontwikkeld hadden dan andere, die op dezelfde wijze behandeld waren en niet steriel waren gebleven, achtten ze hunne stelling bewezen; ook DUCLAUX[4] achtte hiermee de zaak afgedaan. Inderdaad is dit echter niet zoo; ze bewezen slechts, dat een bepaalde diersoort bij zeer eenvoudige voeding (n.l. melk en biscuit) 8 dagen zonder merkbaren achteruitgang leven kan. PASTEURS krasse uitspraak was daarmee weerlegd; voor 't overige was er nog niets bewezen.

Latere proeven hebben dan ook tot eenigszins andere uitkomsten geleid. 't Zijn die van SCHOTTELIUS[5] van 1899 tot 1901, van Mme METCHNIKOFF[6] in 1901 en van MORO[7] in 1905. De beide laatsten werkten met Amphibiën, resp. Rana temporaria en Pelobates fuscus. Enkele der dieren, waarmede mevr. METCHNIKOFF experimenteerde, bleven wel tot 79 dagen in leven, maar ze kon een zeer opvallend verschil in lichaamsgewicht konstateeren. Terwijl kontrolediertjes van denzelfden leeftijd 80 à 250 mgr. wogen, hadden de steriele beesten bij hun dood een gewicht van 20 à 35 mgr. De proeven van MORO, die een analoog resultaat hadden, zijn echter veel bewijzender, omdat zijn kontroledieren niet stierven, zooals die van mevr. METCHNI-

KOFF. Veel nauwkeuriger en beter gekontroleerd zijn de proeven van SCHOTTELIUS. Deze onderzoeker werkte met steriel uitgebroede kuikens, die hij geheel steriel verpleegde. Van den 8en à 12en dag af nam hij een zeer snelle afname van het lichaamsgewicht waar, die spoedig tot den dood leidde, niettegenstaande de dieren zeer gulzig vraten, veel meer dan de niet-steriele kontrole-kuikens. Dat deze achteruitgang niet van andere faktoren afhankelijk was, kon hij daardoor bewijzen, dat hij enkele kuikens, die eenigen tijd steriel waren gehouden en reeds duidelijk achteruitgingen, vervolgens voedsel gaf, waaraan kulturen waren toegevoegd van bacillen, die hij uit de faeces der niet-steriele proefdieren geïsoleerd had; deze dieren bleven dan niet alleen in leven, maar haalden zelfs vrij spoedig de geleden schade weer in. SCHOTTELIUS heeft dus bewezen, dat kippen voor het verwerken van hun natuurlijk voedsel (graankorrels) de hulp der mikroben niet kunnen missen; gevoegelijk kunnen we dit op alle vogels overbrengen, die op analoge wijze leven. Daarmee is echter nog niet gezegd, dat ook dieren, die zich op andere wijze voeden — ik denk daarbij in de eerste plaats aan de

karnivoren —, 't niet zonder bakteriën stellen kunnen; om dit te bewijzen, zouden dezelfde zeer omslachtige en moeitevolle proeven met de verschillende dierkategoriën herhaald moeten worden, en dat is tot heden nog niet geschied.

Aanvankelijk scheen 't, dat de natuur zelf 't bewijs wilde leveren, toen LEVIN[8], die als begeleider eener pooltocht den darminhoud van talrijke arktische dieren had onderzocht, in 1899 mededeelde, dat hij nu en dan bij enkele dezer dieren een geheel sterielen darminhoud gevonden had. Zijne onderzoekingen verwekken echter niet 't voldoende vertrouwen, vooral niet na een mededeeling van CHEAUVEAU[9], die, veel nauwkeuriger onderzoekende, LEVINS resultaten niet heeft kunnen bevestigen. Daarmee is deze weg ter oplossing, althans voorloopig, weer afgesneden.

Volstrekt niets bewijzen in dit opzicht de onderzoekingen van KIJANIZIN[9] en van CHARRIN en GUILLEMONT[10], die volwassen dieren in steriele kooien van steriele lucht en steriel voedsel voorzagen; op deze wijze krijgt men den darminhoud eenvoudig niet vrij van bakteriën, wat ze trouwens niet eens hebben gekontroleerd.

In elk geval blijkt uit het voorgaande, dat de beteekenis der darmflora in de verschillende gevallen en bij verschillende dieren zeer uiteenloopt. Om deze beteekenis dus nauwkeurig te leeren kennen, baten ons geen steriliteitsproeven; daartoe moeten we de natuurlijke verhoudingen zelve bestudeeren en trachten daaruit algemeene regels af te leiden. A priori kunnen we dan 't volgende opmerken:

Daar voedsel en alles, wat ingeslikt wordt, steeds zeer rijk aan bakteriën is, is het feit, dat er mikroben in den darm voorkomen, nog allerminst een bewijs voor hun physiologische beteekenis. Aan den anderen kant weten we, dat het organisme steeds schadelijke elementen verwijdert, of wanneer 't dit niet kan, toch op den duur leert er zich tegen te wapenen. Daar nu darmbakteriën bij alle dieren zijn voorgekomen, zoolang er bakteriën in de omgeving van het individu geweest zijn, moeten we aannemen, dat 't organisme, althans voor de gewoon voorkomende gevallen, een voor hem meest voordeeligen evenwichtstoestand tracht te bereiken.

We zullen dus bij 't onderzoek eenerzijds verweermiddelen moeten vinden tegen schadelijke invloeden

der darmflora, anderzijds een bevordering der nuttige werking, terwijl tegenover indifferente mikroben in 't algemeen geen reaktie zal zijn waar te nemen.

We kunnen dan nu de vraag naar de physiologische beteekenis der darmflora van twee zijden benaderen. Eenerzijds hebben we vast te stellen, hoe de bakteriën schadelijk kúnnen werken, hoe ze nuttig kúnnen zijn; anderzijds geeft de reaktie van het organisme, tenminste globaal, ons eenig inzicht in hunne physiologische waarde.

a. Nuttige werking. Wanneer we er ons toe zetten, te onderzoeken, in welk opzicht mikroben aan de darmfunktie ten nutte kunnen komen, dan ligt 't voor de hand allereerst onze aandacht te wijden aan de *fermentatieve* werkingen. DUCLAUX[12] heeft indertijd bewezen, dat vele planten bij de assimilatie van organische voedingselementen mikroben niet kunnen missen. 't Was dan ook naar aanleiding van deze onderzoekingen, dat PASTEUR zijn meergenoemde uitspraak deed.

't Spreekt vanzelf, dat een dergelijke werking alleen daar van overwegend belang is, waar de darmfermenten te kort schieten. Over deze laatste heb ik in 't 2e deel (hoofdstuk II) uitvoerig gesproken en kan hier

dus volstaan met een overzicht van de fermentatieprocessen der mikroben, die ik trouwens grootendeels bij de bespreking der eigenschappen in de beide vorige hoofdstukken heb behandeld.

Proteolyse: Hoogere eiwitten worden alleen door de echte rottingsmikroben, waaronder de anaëroben 't sterkst werken, aangetast; albumozen, peptonen en de kunstmatige polypeptiden, dus ook de eerste ontledingsprodukten in den darm worden door nagenoeg alle gelatine-vervloeiende bakteriën in lagere verbindingen omgezet. Er wordt daarbij echter geen verbinding gevonden, die niet ook minstens even sterk en tot meer bruikbare produkten ontleed wordt door de darmfermenten, met uitzondering misschien van de chitine.

Lipolyse: Vetsplitsende mikroben zijn door SIMON en LORISCH[13] in den darm gevonden; hieronder bevonden zich echter waarschijnlijk geen obligate darmbewoners. Ook HERTER[14] heeft op deze eigenschap opmerkzaam gemaakt en daarbij aangetoond, dat bac. aërogenes capsulatus (die identiek is met den obligaten bac. butyricus immobilis) van alle darmbakteriën 't sterkst werkt, bovendien ook veel sterker (± 15 à 20 maal) dan de darmlipazen. Zooals we vroeger be-

spraken is het geheele vet-assimilatieproces nog niet tot volkomen helderheid gebracht, zoodat we nog niet met zekerheid kunnen zeggen, in welke mate dit lipolytisch vermogen van een zijner obligate bewoners den darm ten nutte komt.

Amylolyse: Een amylolaze is door talrijke onderzoekers bij de meeste saprophyten gevonden, maar juist de obligate darmbewoners, behalve butyricus, maken hierop een uitzondering (STRASBURGER[15], VON STREIT[16]). Bovendien heeft WORTMANN[17] aangetoond, dat de bakteriën hun amylolytische werking alleen bij algeheele afwezigheid van suikers ontplooien. Voor den darm heeft deze werking dus geen waarde; trouwens de darmfermenten kunnen 't best alleen af.

Gisting: De meeste, gewone darmbakteriën zijn in staat een of meer suikers te splitsen; 't sterkst is deze werking juist bij de obligate darmbewoners, die er verschillende zuren uit vormen, deels ook gassen. Daar nu de éénwaardige suikers direkt resorbeerbaar en voor 't organisme bruikbaar zijn, is deze werking overbodig, ja zelfs nadeelig, want ze verliezen er hunne voedingswaarde door. Voor de tweewaardige suikers, maltose, laktose en sacharose, geldt iets

dergelijks; ze worden door darmfermenten ('t voorkomen van maltaze en sacharaze is zeker, van laktaze nog twijfelachtig) hydrolytisch in de bruikbare suikers omgezet, terwijl de mikroben er veel eenvoudiger, niet bruikbare verbindingen uit vormen.

Cellulose- en pektinesplitsing: Cellulose en pektine zijn beide polysachariden, en komen als steunweefsel in het plantaardig voedsel voor. Een nauwkeurige kennis van de werking der bakteriën op deze stoffen is dáárom van zooveel belang, omdat, terwijl planten en vele ongewervelde dieren fermenten bezitten, om ze aan te tasten, de hoogere dieren deze missen, zooals o. a. TAPPEINER[18] reeds in 1884 heeft aangetoond. Wel is de voedingswaarde der cellulose-splitsingsprodukten niet hoog aan te slaan, maar, wat van meer gewicht is, de cellulose- en pektinelaagjes beschutten de overige voedingsbestanddeelen tegen de inwerking der digestiefermenten.

Zuivere cellulose-gisting werd 't eerst door TAPPEINER[18] bestudeerd; hij heeft echter geen nadere studie van de oorzakelijke bakteriesoorten gemaakt. Dat is geschied door VAN TIEGHEM[19], PRAZMOWSKI[20], en in lateren tijd door OMELIANSKY[21] en VAN ITERSON[22]. De

beide eersten vonden bac. amylobakter, de tweede bovendien „clostridium polymyxa" en vibrio rugula. OMELIANSKY[21] beschreef twee anaëroben, die alleen in cellulosehoudende voedingsbodems groeien; VAN ITERSON[22] vond als oorzaak een aërobe bacil en eenige gistsoorten [1]).

Zuivere pektine-vervloeiing door bakteriën is nog niet bestudeerd, maar de onderzoekingen naar de oorzaak der vegetabiliën-vervloeiing werpen hierop eenig licht; daarbij is een pektinatische werking noodig, misschien in vereeniging met een cellulolytische. Als oorzakelijke bakteriën werden daarbij gevonden: bac. amylobakter (REIMKE-BERTHOLD[23] en WEHMER[24]), bac. subtilis (dezelfden en BAIL[25]), bac. mesentericus (ROSSI[26] en JONES[27]), en verschillende variëteiten tusschen deze laatste twee (VON WAHL[28]) [1]).

Welke bakteriën voor dergelijke processen in het darmkanaal verantwoordelijk gesteld moeten worden, is nog niet bekend. TAPPEINER[18] meent, dezelfden, die de houtrotting veroorzaken, dus o.a. amylobakter; volgens ANKERSMIT[29] zijn 't bij 't rund in elk geval niet de

1) Voor verdere bijzonderheden verwijs ik naar de artikelen van OMELIANSKY (Die Cellulosegärung) en BEHRENS (Die Pektingärung) in „LAFARS Handbuch der Technischen Mykologie. Bd. 3."

door OMELIANSKY beschreven bacillen. Zelf heb ik ook getracht de zaak tot helderheid te brengen. Als voedingsbodem heb ik gebruikt NäGELI's zoutoplossing, waaraan toegevoegd was 2 % agar, ½ % asparagine, ± 1 % Zweedsch filtreerpapier of Bruns'sche watten en wat krijt. Gasvorming en opheldering van den voedingsbodem (zuurvorming) was de indikator van een aanwezige werking op de cellulose. Van alle bij het konijn of den hond geïsoleerde bakteriën zag ik alleen werking bij bacillen uit de butyricus- en subtilisgroep; de meeste subtilisachtigen vormden sterk gas en zuur, bac. butyricus mobilis (natuurlijk bij anaëroben groei) alleen zuur. Volgens SCHATTENFROH-GRASBERGER[30] tast laatstgenoemde bacil de cellulose niet aan; de gevonden zuurvorming alleen bewijst nog niet het tegendeel; ik heb hem daarom ook in kontrolebuisjes, met dezelfde bestanddeelen maar zonder cellulose, geënt en kon toen geen zuurvorming waarnemen; daarmee was bewezen, dat 't zuur uit de cellulose gevormd was. Daar OMELIANSKY[21] aangeeft, dat zijn bacillen alleen in tegenwoordigheid van cellulose merkbaar groeien, heb ik bij konijn *22* naast de andere voedingsbodems direkt uit het einde van den dunnen darm, uit coe-

cum en colon anaërobe en aërobe cellulosekulturen gemaakt. Ik heb geen andere bacillen geïsoleerd, dan die ook op andere voedingsbodems opkwamen, n.l.: bac. coli, kokken, bacillen uit de subtilisgroep en butyricus mobilis, dus een overeenkomstig resultaat als ANKERSMIT.

Voor 't onderzoek op pektine-vervloeiing heb ik gefraktioneerd gesterilizeerde aardappelstukjes in NÄGELI's oplossing gebezigd; de vervloeiing trad op bij bac. subtilis, mesentericus vulgatus, megatherium en twijfelachtig bij bac. carotarum. Daar we verschillende pektinesoorten moeten aannemen, is 't resultaat afhankelijk van de gebezigde groentesoort [1]).

Deze onderzoekingen in vitro worden door de dierproeven bevestigd: Twee konijnen (*11* en *12*) kregen als voedsel alleen aardappelen, de eerste rauw, de tweede gesterilizeerd (bij 103° op 3 achtereenvolgende dagen), nadat eerst tien hongerdagen waren voorafgegaan. De eerste nu gedijde goed; de tweede ging vrij snel achteruit, bijna zoo snel als de hongerkonijnen, waaruit mag worden afgeleid, dat hij slechts onvoldoende gevoed werd. Uit dit alles blijkt, dat de cel-

1) Zie ook de noot op pag. 277.

lulose-gisting der mikroben en wel van fakultatieve darmbewoners in de plaats treedt van de darmfunktie. Dit laatste kan misschien verwondering baren, maar wanneer we ons het bij de subtilisgroep besprokene te binnen brengen, dat deze bacillen konstante bewoners van de verschillende planten zijn, dan kunnen we daaruit afleiden, dat ze steeds in den darm komen met dat voedsel, waarbij ze ter verwerking noodig zijn. Na deze uiteenzettingen krijgen nu ook de proeven van SCHOTTELIUS[5] een ander aanzien: hij heeft zijn proefdieren voedsel, in een cellulose- en pektinelaagje gehuld, gegeven, zonder de noodige bakteriën, om deze omhulsels op te lossen; daarom ook is 't zoo wenschelijk dezelfde proeven, vooral met karnivoren, te herhalen; de werking zal dan zeker niet zoo duidelijk zijn, de vraag is slechts, of er nog eenig verschil te konstateeren zal zijn.

Uit het voorgaande blijkt dus, dat behalve ten opzichte der cellulosevervloeiing de darmbakteriën de taak van den darm bij de digestie der voedingsstoffen niet kunnen overnemen. Thans hebben we ons nog af te vragen, of de bakteriën nog op andere wijze nuttig werkzaam kunnen zijn. SCHOTTELIUS, die door zijn proefnemingen wel 't meest van hun nut overtuigd

is, geeft in zijn laatste publikatie[31] nog drie voordeelen op, die ik achtereenvolgens zal behandelen.

1. De darmbakteriën *prikkelen* door hun *stofwisselingsprodukten* den darm tot verhoogde werkzaamheid. De hier in aanmerking komende stoffen zijn de verschillende organische zuren, de alkoholen en de gassen (CO_2, H_2, ev. koolwaterstoffen), door de obligate darmbakteriën afgescheiden; de overige, zooals indol, skatol, H_2S, NH_3, amiden, enz., zijn óf geheel onwerkzaam, óf normaliter in te geringe hoeveelheid aanwezig, om werkzaam te zijn. De eerstgenoemde stoffen zijn zeker in staat de peristaltiek te verhoogen, hoogstwaarschijnlijk ook om de overige funkties aan te zetten, maar 't zelfde geldt ook voor 't voedsel zelf, voor de digestieprodukten, enz. Welk aandeel elk dezer faktoren in de geheele werking heeft, is moeilijk, zoo niet onmogelijk, na te gaan. Naar mijn meening spelen de bakteriën in dit opzicht een ondergeschikte rol; hun werking wordt pas belangrijk, wanneer ze door abnorm verhoogde gisting of rotting zeer sterk gaan werken: de sterk verhoogde peristaltiek, die dan 't gevolg is, is tegelijk een uitstekend middel het abnorme te verwijderen.

2. De *antagonistische* werking der obligate darmbakteriën belet de ontwikkeling der pathogene en schadelijke mikroörganismen. Dat bacillen uit de coligroep in vitro de meeste hier in aanmerking komende, pathogene mikroben overgroeien, is wel waar, maar daartoe is behalve een voor coli gunstige voedingsbodem, ook meer tijd noodig, dan bij darmwerkingen beschikbaar is. We moeten ons deze kwestie dan ook zoo voorstellen, dat de obligate mikroben den darminhoud in dien zin veranderen, dat pathogene mikroben er geen geschikten voedingsbodem vinden.

Duidelijker dan op de pathogene mikroben, is de werking op schadelijke saprophyten; dit zijn hoofdzakelijk de rottingsmikroben, die in grooten getale worden aangevoerd en, zooals we straks zullen zien, zeer schadelijk voor 't organisme zijn. Gedeeltelijk werd deze kwestie reeds bij bac. putrificus [1]) besproken; thans nog ter aanvulling het volgende. Buiten den darm is de remmende werking van bac. coli, lactis aërogenes, streptococcus acidi lactici, bac. Friedländer, en enkele andere melkzuurvormende bacillen op de rotting in melk en vleesch 't eerst door BIEN-

1) Zie pag. 257.

STOCK[32] aangetoond en later door talrijke onderzoekers bevestigd. Voor den darm werd ze bewezen door de gunstige resultaten, die MORO[33], TISSIER[34], WEYNERT[35], e. a., verkregen bij abnorme rottingsprocessen in den darm met bifidus- of ac.-lactici-kulturen. Trouwens het was reeds lang bekend, dat versche melk, maar vooral zure melk, de rotting in den darm tegenging (zie o. a. WINTERNITZ[36], SCHMITZ[37], GILBERT-DOMINICI[38], ALBU[39], EISENSTADT[40]), waarbij achtereenvolgens de laktose, de caseïne, 't melkzuur en 't vet de schuld heeft gekregen, totdat in den nieuweren tijd de antagonistische werking der melkbakteriën werd bewezen.

Een aardige demonstratie van de wijze, waarop coli ook tegenover anders nuttige bakteriën regelend optreedt, zoodra er een schadelijke invloed van uitgaat, geven de konijnen *20* en *21*. Beide kregen na 10 hongerdagen dagelijks gesterilizeerde aardappelbrei, waarin bac. mesent. vulg. 2 dagen bij 37° had gegroeid. Naar analogie van vroegere proeven, bevatte de darm dezer konijnen hoofdzakelijk obligate bakteriën; ik verwachtte nu een nadeelige werking van de zure, gistende massa en gaf daarom aan een der twee (*21*)

telkens een jonge colikultuur erbij. In de hoop, dat de eigen colistam niet meer voldoende vitaliteit zou bezitten, om een antagonistische werking te ontvouwen, verwachtte ik een duidelijk verschil tusschen beide proefdieren ten nadeele van konijn *20*. Dit is niet uitgekomen: beide kregen diarrhoe, werden slap en namen snel in lichaamsgewicht af. Na eenige dagen herstelden ze (konijn *20* één dag eerder) en verder bleef alles nagenoeg gelijk. Bij de sektie nu bleek niets van een belangrijke sterilisatie in de dunnen-darmspijsbrij, terwijl in het tweede deel van den dikken darm bac. mesent. bijna geheel verdwenen was, dus hoofdzakelijk een coliwerking. Bovendien bleek, dat na 10 dagen hongeren de eigen coli nog vitaliteit genoeg bezat en zich niet door den ingevoerden stam (C^{42}) liet verdringen.

3. In de derde plaats meent SCHOTTELIUS, dat de obligate darmbakteriën een gunstigen invloed uitoefenen, doordat ze in geringe hoeveelheid in de bloedbaan dringen en zoo aanleiding geven tot de vorming van *immuunstoffen*, waardoor het organisme zich later bij een eventuëel indringen van pathogene mikroben beter zou kunnen verweren. Daar deze kwestie m. i.

reeds binnen de grenzen der pathologie valt, zal ik er in hoofdstuk VI uitvoeriger op terugkomen. Hier wil ik slechts opmerken, dat toch juist als typische eigenschap van antistoffen geldt, dat ze specifiek zijn. Wel zijn er, vooral in den laatsten tijd, gevallen bekend geworden, waarbij door immunisatie tegen een bepaalde bacil ook immuunstoffen tegen naverwante mikroben ontstonden, zelfs juist in de coli- en de butyricusgroep, maar in de eerste plaats is dit alleen waargenomen bij zeer hooge immunisatie-waarden, terwijl we hier toch hoogstens met minimale hoeveelheden te doen hebben, en bovendien zijn 't tot nog toe uitzonderingsgevallen, die niet zonder meer als bewijs voor een algemeenen regel mogen gebruikt worden. Hoogstens kunnen we veronderstellen, dat 't organisme verhoogden weerstand verkregen heeft voor 't geval, dat de eigen darmbakteriën door abnorme omstandigheden virulenter worden; maar zoo kan de stelling allerminst gebruikt worden, om de nuttigheid dezer bakteriën aan te toonen.

b. Schadelijke werking der darmbakteriën. De bespreking van een zeer gewichtig feit, waardoor darmbakteriën nadeelig voor 't organisme kunnen worden,

n. l. hun overgaan door den darmwand in het milieu intérieur, bewaar ik voor het volgende hoofdstuk.

Bij de behandeling der fermentatieve werkingen in het begin van dit hoofdstuk zagen we reeds, dat de bakteriën in hun afbraak van de voedingsstoffen veel verder gaan, dan voor 't organisme, waarop ze parasiteeren, wenschelijk is; zooals we zagen geldt dit én voor amylum, én voor de suikers, én voor de eiwitten en hun hoogere afbraakprodukten. Van groot belang is dit echter niet, de resorptie gaat zoo snel, dat er op deze wijze weinig verloren gaat. Immers de spijsbrij vertoeft slechts enkele uren in den dunnen darm en aan het einde daarvan is er bijna alles, wat voedingswaarde had, uit verdwenen; bijna zoodra er resorbeerbare stoffen gevormd zijn, worden ze opgenomen en aldus aan de werking der mikroben onttrokken.

Een veel grooter gevaar echter leveren de stofwisselingsprodukten zelf op, en dan wel bijna uitsluitend die, welke uit de proteïnen, peptonen, albumozen en aminozuren gevormd worden. In het physiologisch gedeelte hebben we gezien, dat bij de werking der darmfermenten nu en dan als tusschenprodukten min of meer giftige stoffen gevormd worden, die echter

dadelijk na hun ontstaan weer verder afgebroken worden tot onschuldige molekulen en dus bij normale darmwerking waarschijnlijk niet geresorbeerd worden. Voor de produkten der mikrobenwerking geldt dit echter niet, daarbij bevinden zich ook onder de eind-produkten beslist schadelijke stoffen. De vraag is nu maar, of deze ook in het darmkanaal gevormd worden.

Zooals we reeds bespraken, is door BIENSTOCK[32] en anderen aangetoond, dat verschillende bakteriën, waartoe vooral de obligate darmbewoners behooren, in staat zijn, om de eiwitrotting geheel te beletten. Deze bakteriën nu zijn in den normalen darm verreweg in de meerderheid; naar analogie van deze waarnemingen zou men dus moeten besluiten, dat er ook in den darm geen rotting kan plaats hebben. In overeenstemming daarmee is ook de mededeeling van SALUS[41], die aan verschillende eiwitten (stukjes fibrine, kippeneiwit, vleesch, pankreas, enz.) enkele cM^3 normale faeces toevoegde en eenigen tijd onder anaërobe omstandigheden in den broedstoof plaatste; hij kon dan nooit rotting waarnemen. Hiertegenover staat een oudere publikatie van ZUMFT[42], die onder dezelfde omstandigheden wel rotting waarnam; daarbij moeten we

echter wel in aanmerking nemen, dat alle eiwitafbraak nog geen rotting genoemd wordt, vooral niet in de publikaties van BIENSTOCK, SALUS, MARTELLY, e. a., die er speciale studies over schreven. De darmfermenten breken eiwitten af, coli en vele andere bakteriën vormen indol uit pepton, die uit de subtilisgroep vervloeien caseïne, talrijke mikroben vervloeien serumplaten, maar dit alles is nog geen rotting. Bovendien, METCHNIKOFF[43] wijst er zeer terecht op, rotting en vorming van giftige eindprodukten gaan volstrekt niet parallel; door MALVOZ[44], FALOISE[45], e. a., zijn ongiftige rottingsprocessen beschreven; terwijl bij de eiwitafbraak door vervloeiende kokken en bacillen, die volgens genoemde onderzoekers geen echte rotting is, vaak wel degelijk zeer giftige stoffen worden gevormd (FELTZ[46], NAWIASKY[47], e. a.). De vraag is dus feitelijk niet, heeft er rotting in den darm plaats, maar worden er giftige afbraakprodukten uit eiwit gevormd? Daarover nu zijn de meeningen nog verdeeld.

Door talrijke onderzoekers is de inhoud van verschillende darmgedeelten chemisch onderzocht; daarbij werden in den dunnen darm nooit stoffen gevonden,

die op een abnorme eiwitafbraak wezen, wel daarentegen in dikken-darminhoud en faeces. Behalve stoffen, die ook als produkten der darmfermenten bekend zijn 1), werden er aangetoond: boterzuur, kapronzuur en phenol door BRIEGER[48], ammoniak door BRAUNECK[49], skatolkarbonzuur door SALKOWSKI[50], hydroparakumaarzuur door BAUMANN[51], methylmerkaptaan door NENCKI en SIEBER[52]. Al deze stoffen werden echter noch geregeld, noch in groote hoeveelheden gevonden, en bij de groote moeilijkheid, vooral in den darm, om de grens tusschen normaal en abnormaal aan te geven, is met deze vondsten nog niet veel bewezen.

Terecht echter hebben velen er op gewezen, dat we niet kunnen verwachten deze produkten in groote massa te vinden, want de darmwand resorbeert ze zeer snel en onttrekt ze zoo aan onze waarneming. Wel gaan ze weer voor een deel in de urine over en kunnen daarin aangetoond worden (JAFFE[53], BAUMANN[54]), maar welk gedeelte door het organisme wordt vastgehouden, is daaruit niet af te leiden. Alleen van het indol weten we door WANG'S onderzoe-

1) Zie Deel II, Hoofdstuk I.

kingen, dat ± 45 à 60% van het geresorbeerde in de urine wordt teruggevonden. Talrijke onderzoekers, voortbouwende op het fundamenteele werk van JAFFE[53] en vooral van BAUMANN[54], hebben het indikangehalte[1]) der urine als een indikator van de sterkte der rotting in den darm aangezien en daarop verschillende theorieën gebouwd. Zooals ik reeds opmerkte is dit allerminst bewezen, al maakt de vrij goede overeenkomst der resultaten 't zeer waarschijnlijk; van veel meer gewicht is echter, dat indol stofwisselingsprodukt van coli en van vele andere bakteriën is[2]), bovendien bij echte rotting nooit voorkomt. Al heeft nu de klinische ervaring bewezen, dat abnorme processen in 't maagdarmkanaal gelijken tred houden met vermeerderd indikangehalte der urine, toch mag uit het feit, dat ook normaliter steeds indikan in de urine voorkomt, niet afgeleid worden, dat ook dan schadelijke eiwit-splitsingsprodukten gevormd worden.

Van veel meer belang is de waarneming van ROGER

---

1) BAUMANN bepaalt eigenlijk de verhouding tusschen vrij en gebonden zwavelzuur.

2) De mogelijkheid, dat de indikan in de urine niet uit den darm, maar uit het lichaamsweefsel afkomstig zou zijn, is reeds in 1876 door SALKOWSKI[55] besproken, echter door onderzoekingen van BAUMANN[56], MÜLLER[57] en anderen voldoende uitgesloten.

en GARNIER[58], dat het filtraat van normalen darminhoud voor verschillende dieren giftig is. Hun uitkomsten staan echter nog geheel alleen en eischen dringend kontrôle, vooral omdat ze den inhoud van den dunnen darm veel giftiger vonden, dan dien uit den dikken darm, wat met het oog op het reeds opgemerkte alleszins bevreemding moet wekken.

Wanneer we nu resumeeren alles, wat er over darmrotting bekend is, dan moeten we 't volgende als vrijwel zeker aannemen.

1. Bakteriën, die bij eiwitafbraak in staat zijn, giftige stoffen te produceeren, worden weinig in den dunnen darm, in grooter hoeveelheid in den dikken darm gevonden.

2. Deze bakteriën oefenen genoemde werking in den dunnen darm zeker niet uit; voor de verklaring hiervan is de aanwezigheid der obligate bakteriën voldoende.

3. Of ze dit in den dikken darm wel doen, is nog niet uitgemaakt. De tot nu toe gevonden chemische stoffen wijzen er wel op, hun herkomst kan echter nog op andere wijze verklaard worden. De werking der obligate darmbakteriën is onder de voedingsvoor-

waarden in den dikken darm (met name zoo goed als totale afwezigheid van koolhydraten) misschien niet geheel voldoende. METCHNIKOFF [43], die de seniele aftakeling voor een groot deel aan darmgiften toeschrijft, gaat zeker te ver, wanneer hij als afdoende remedie geheele resektie van den dikken darm aanbeveelt.

c. *Reaktie van het organisme.* De bakteriën in het maagdarmkanaal zijn aan zoovele invloeden als antagonisme, toenemend voedselgebrek, afsterven door eigen stofwisselingsprodukten, enz., onderhevig, dat het uiterst moeilijk is na te gaan, welk deel het organisme daaraan neemt. Toch zal ik trachten in het volgende zooveel mogelijk alle bijkomende werkingen aan te wijzen, om dan te kunnen aangeven, wat er nog voor dezen invloed overblijft.

Allereerst is het dan noodig, onderscheid te maken tusschen 't perifere en centrale gedeelte van den darminhoud. De darmwand is bedekt met een dun slijmlaagje, waardoor de voedselsappen diffundeeren uit de centrale massa en dat, voorzien van de afscheidingsprodukten van den darm, bij de darmbewegingen voor een deel met den chymus vermengd wordt. De darm-

wand kan nu alleen een rechtstreekschen invloed op bakteriën uitoefenen in dat perifere gedeelte; op de rest van den darminhoud is de werking slechts indirekt. Bovendien kunnen we, zooals we reeds in hoofdstuk II zagen, alleen de bakteriën, die in 't darmslijm vegeteeren, obligate darmbakteriën noemen. Ik zal daarom deze twee terreinen, met de op hen werkende invloeden, afzonderlijk bespreken.

Wanneer ik dan met het centrale gedeelte begin, is het noodig eerst nog eens in 't kort op te noemen, wat we daar waarnemen, daarbij de verhoudingen in het darmslijm voorloopig als bekend veronderstellende.

Spijs en drank bevatten, al naarmate de bewerking (koken, enz.), waaraan ze onderworpen zijn geweest, veel of weinig bakteriën, waarvan de soorten deels afhankelijk zijn van de spijssoort (melkbakteriën, subtilisgroep op de groenten, enz.), deels van de omgeving en de luchtmikroben. Daarbij voegt zich in den mond de voor deze holte eigenaardige flora. Luchtbakteriën kunnen ook met ingeslikte lucht, mondbakteriën met slijm of speeksel meegevoerd worden. De komponent van deze alle vormt de flora van den maaginhoud aan het begin der digestie. Daarna wordt deze massa

zeer innig vermengd met het maagsap, zoodat dit gelegenheid verkrijgt op de bakteriën in te werken; geresorbeerd wordt er in de maag slechts water en zouten [1]), zoodat we daarmee geen rekening behoeven te houden. Reeds in vorige hoofdstukken heb ik er op gewezen, dat 't maagsap zeer sterke baktericide werking kan ontvouwen; deze werking is geheel afhankelijk van de hoeveelheid vrij zoutzuur, fermenten hebben er niet den minsten invloed op (Sieber [59], Bienstock [60], Hamburger [61], bij wie een nauwkeurig litteratuuroverzicht, en vele anderen). Brengt men de resultaten over op de verhoudingen in de maag, dan blijkt, dat in het begin der digestie nog geen voldoende baktericidie aanwezig is, pas op 't hoogtepunt en eenigen tijd daarna. De eerste hoeveelheden spijsbrij, die in het duodenum overgaan, bevatten dus nog nagenoeg alle bakteriën in levenden toestand, alleen met verzwakte vitaliteit; latere porties bevatten steeds meer afgestorven exemplaren, terwijl bij normale maagfunktie de laatste hoogstwaarschijnlijk alleen nog levende sporen bevatten.

1) Zie voor de physiologische gegevens, hier en verder in dit hoofdstuk: Deel II, waar ook de uitvoerige litteratuur is aangegeven.

Eenmaal in den dunnen darm gekomen, wordt de spijsbrij vermengd met darmslijm, waarin zich de obligate darmbakteriën bevinden, en met de verschillende digestiesappen der darmklieren. De chymus blijft slechts kort in dit gedeelte van den darm, meestal reeds 4 à 5 uur na de voedselopname komen de eerste porties in het coecum aan. Gedurende dezen tijd heeft het grootste gedeelte der digestie, die in de maag is ingeleid, plaats; de verschillende voedingsbestanddeelen worden in zeer eenvoudige produkten gesplitst, waardoor tegelijk de voedingswaarde voor de meeste bakteriën stijgt. Gelijktijdig echter worden ze zeer snel geresorbeerd, zoodat de chymus, in het coecum aangekomen, nog slechts geringe voedingsresten bevat. Terwijl het darmslijm zwak alkalisch is, blijft de reaktie van den chymus meestal tot aan het einde van den dunnen darm nog min of meer zuur.

In den dikken darm vertoeft de chymus veel langer; fermenten worden er niet of in zeer minimale hoeveelheden afgescheiden; wat er nog van resorbeerbaar voedsel is overgebleven, zal nog wel worden opgenomen, maar de hoofdzaak is hier het indikken tot de gevormde faecesmassa, die geëvakueerd wordt; de

reaktie is hier in tegenstelling met den dunnen darm zwak alkalisch. Tenslotte moet nog opgemerkt worden, dat de zuurstof, die met voedsel en ingeslikte lucht is opgenomen, door den darmwand wordt geresorbeerd, zoodat, behalve in de maag en 't begin van den dunnen darm, de bakteriën zich in den chymus onder vrij wel geheel anaërobe omstandigheden bevinden.

Terwijl nu over de baktericide werking van het maagsap de meeningen onverdeeld bevestigend luiden — de proeven in vitro én in 't levend organisme (MORO[62] e. a.) zijn eensluidend —, is men 't over 't bestaan van een dergelijke werking in den darm volstrekt nog niet eens. Om hierover te kunnen oordeelen, moet men allereerst weten, of het totaal aantal levende bakteriën toe- of afneemt, en of er een abnorm hooge sterfte bij de mikroben is waar te nemen. Juist dit onderzoek stuit op kolossale moeilijkheden, en nog steeds kan men niet zeggen, dat deze vraag afdoende is opgelost.

Eerst wil ik dan iets zeggen over de wijze, waarop men getracht heeft, de bakteriën te tellen. Het meest voor de hand ligt natuurlijk, dezelfde methode toe te

passen, die voor 't onderzoek naar de werking van desinficientia 't eerst door KOCH werd aangegeven, n. l. vóór en na de inwerking platen gieten en daarin het aantal opgekomen kolonies tellen. Deze methode is voldoende, wanneer men zich bepaalt tot de inwerking op een enkele bakteriesoort, waarvan men zeker is, dat hij op den gebruikten voedingsbodem goed groeit en goed herkenbaar is; men brengt dan een bepaalde hoeveelheid bakteriën in den darm en telt na eenigen tijd, hoeveel individuën er in de verschillende darmgedeelten zijn overgebleven. De proeven, waarbij de kulturen in de maag werden gebracht, geven natuurlijk geen uitsluitsel over de darmwerking; ik zal ze hier dus niet bespreken; alleen bruikbaar zijn die, waarbij men de mikroben, bac. prodigiosus (HOROWITZ [63], MORO [62]), vibrio METCHNIKOFF (SCHÜTZ [64]), direkt in het duodenum spoot en na eenigen tijd darminhoud of faeces kontroleerde; in al deze gevallen werd een sterke vermindering of zelfs geheel verdwijnen waargenomen.

'tIs echter gebleken, dat men deze resultaten, voor een paar mikroben gevonden, niet op alle kan overbrengen, en daarom is 't noodig de veranderingen te kennen, die het totaal aantal bakteriën ondergaat,

d. w. z. 't aantal kolonies tellen, die uit de verschillende darmgedeelten opkomen. Systematisch is dit alleen geschied door DE GIAXA[65], HOROWITZ[63] en KLEIN[66]. Wanneer we ons echter even herinneren, wat bij de behandeling der verschillende darmbakteriën is gezegd, dan blijkt al dadelijk, dat we op deze wijze een zeer onzuiver beeld krijgen. Laten we de platen aëroob tot ontwikkeling komen, zooals deze onderzoekers deden, dan komen natuurlijk alle obligaat-anaëroben niet tot ontwikkeling; maar ook wanneer men deze fout vermijdt, dan kan men toch nooit een voedingsbodem konstrueeren, waarop alle even goed groeien: de een heeft glykose noodig, een ander groeit bijna niet bij glykoseaanwezigheid, weer een ander heeft sterk zure reaktie noodig, enz. Toch is 't niet goed deze methode geheel te verwerpen; er zijn toch wel konklusies uit de aldus verkregen resultaten te trekken, vooral wanneer men de verschillende bakteriën afzonderlijk telt; ik kom hier nog op terug.

Andere telmethoden nu, door KLEIN[66] en STRASBURGER[67] aangegeven, zijn er alleen op ingericht het totaal aantal levende en doode bakteriën te kennen. De eerste telt de individuën in 't gekleurd praeparaat;

de tweede weegt de bakteriemassa per gr. faeces of darminhoud en berekent daaruit globaal het aantal. Ook deze methoden hebben natuurlijk slechts betrekkelijke waarde, en dan nog maar wanneer men den invloed van voedsel, desinficientia, enz. op 't aantal darmbakteriën wil kennen; voor de vraag, die ons thans bezig houdt, zijn ze onbruikbaar. Een kombinatie van deze en de vorige methode zou ons reeds veel verder brengen, als we slechts zeker waren, dat op de voorgaande wijze tenminste bij benadering alle levende mikroben geteld worden. KLEIN[66] heeft dit gedaan en meende de laatste vraag bevestigend te kunnen beantwoorden, daar hij, wanneer hij faeces eenigen tijd liet staan, zoodat de bakteriën zich daarin konden ontwikkelen, met de telmethode geen sterkere vermeerdering kon konstateeren, dan met de plaatmethode, m. a. w. alle bakteriën, die zich in de faeces ontwikkelden, kwamen ook op de platen op. Daar is natuurlijk direkt tegen aan te voeren, dat bakteriën, die in faeces zich niet meer vermeerderen, daarom nog niet dood zijn; reeds het feit, dat hij de anaëroben niet meetelde, waarvan toch ook levende exemplaren in de faeces voorkomen, bewijst, dat zijn konklusies onjuist

moeten zijn. Bovendien blijkt uit de vele nauwkeurige berekeningen van STRASBURGER en zijn leerlingen, dat ook zijn telmethode niet geheel juiste getallen voor het totaal aantal geeft [1]). Zijn steriliteitsindex geeft dus *niet* de verhouding tusschen doode en levende bakteriën aan.

Met behulp van de verschillende bovengenoemde methoden nu zijn door talrijke onderzoekers de bakteriën van faeces en darminhoud geteld. De oudere tellingen in plaatkulturen zijn weinig bruikbaar, tenminste bij menschelijke faeces, omdat er geen rekening werd gehouden met de anaëroben; bovendien wisselen de uitkomsten nog tusschen 45000 en 1½ millioen per mgr. (SUCKSDORFF [68] gem. 600000, FÜRBRINGER [69] 100000, VIGNAL [70] 215000 STERN [71] 120000, GILBERT-DOMINICI [72] 75000, HAMMERL [73] 45000, EBERLE [74] 1½ millioen, KLEIN [66] 660000) voor menschelijke faeces. COHENDY [75] vond, dat in menschelijke faeces ± 77 % obligaat-anaëroob waren, n.l. 900000 aëroben, 3.100000 anaëroben; MATZUSCHITA's [76] uitkomsten komen daarmee vrij wel overeen: hij kreeg op zijn aërobe platen gemidd. 1.000000 kol. per mg., op de anaërobe platen gemidd. 4.000000 kol. (althans op de voedings-

1) Zie vooral BALLNER, l. c. pag. 150.

bodems, die hem de beste zijn gebleken). Onder deze anaëroben komen natuurlijk ook alle fakultatief-anaëroben tot ontwikkeling, en daar obligaat-aëroben, zooals we reeds bespraken, onder de darmflora een totaal onbelangrijke plaats innemen, kunnen we deze bij de toch al groote verschillen gerust negeeren. Uit al deze gegevens kunnen we natuurlijk slechts zeer globaal konklusies trekken; acidophilen werden niet meegeteld, evenmin bifidus, vele andere groeiden er slecht op; we kunnen alleen dit zeggen, menschelijke faeces bevatten een paar millioen levende bakteriën per mg., waarvan ongeveer $^{3}/_{4}$ obligaat-anaëroob is.

Bij dieren zijn deze tellingen nog zeer weinig verricht; ik heb slechts gevonden: bij 't rund 20000 à 110000 (DE GIAXA[65]), bij den hond 6000 (KUMAGAWA[77]), 20000 à 70000 (SALKOWSKI[78]), 200000 (HAMMERL[73]), en bij het konijn 35 à 45 (GILBERT en DOMINICI[72]), 10 à 240 (KLEIN[66]), alles per mg. faeces.

Wanneer we nu deze getallen vergelijken met die, welke verkregen zijn door telling of weging, dus het totaal aantal levende en doode bacillen, dan zien we, dat ook daarbij zeer groote verschillen voorkomen. Eerst bij den mensch: bij mikroskopische telling von-

den EBERLE[74] 33 mill., COHENDY[75] 143 mill., KLEIN[66] 60 mill. per mg.; STRASBURGER[67] berekent uit zijn weegmethode 5000 mill., LISSAUER[79] met dezelfde methode 15 à 80 mill. per mgr.. LISSAUER[79] heeft de laatste methode ook bij dieren toegepast, en gevonden: bij 't rund 60 à 80 mill., bij den hond 30 à 70 mill., bij het konijn 9 à 20 mill. KLEIN[66] vond bij dit laatste dier 5 à 30 mill. Wanneer we nu uit de kombinatie van beide getallenreeksen volgens KLEINS opvatting een steriliteitsindex bepalen, dan vinden we voor menschelijke faeces: 98 (KLEIN) à 2000; voor die van 't rund 700 à 3000, van den hond 500 à 10000, van 't konijn 24000 à $2^1/_2$ mill. Veel overzichtelijker is 't echter om aan te geven, welk percentage nog tot ontwikkeling komt; we vinden dan voor den mensch 0,05—1,1 %, voor 't rund 0,04—0,14 %, voor den hond 0,01—0,2 % en voor 't konijn 0,00004—0,005 %. Uit 't geen we boven reeds zeiden blijkt, dat de getallen voor 't percentage werkelijk levende bacillen grooter zijn; eigenlijk is 't niet mogelijk een getal daarvoor aan te geven, maar bacillen, die hoewel ze nog leven, reeds zooveel hebben geleden, dat ze zich niet meer kunnen voortplanten, kunnen we met betrekking tot

hunne physiologische beteekenis, gerust bij de doode individuën rekenen; er blijven dus nog slechts diegene over, die niet tot ontwikkeling komen, omdat we geen voor hen geschikten voedingsbodem gebruiken. En juist 't getal dezer laatste kan niet zeer groot zijn: wanneer we 't gekleurde faecespraeparaat met de kultureele resultaten vergelijken, dan blijkt, dat van alle soorten, die in eenigszins belangrijke hoeveelheid in het faecespraeparaat te zien zijn, tenminste enkele kolonies verkregen worden, d. w z. van deze worden de levenskrachtige individuën in elk geval meegeteld. Schattenderwijs kunnen we dan ook aannemen, dat het getal levenskrachtige mikroben niet grooter is, dan het dubbele der bij anaërobengroei uitgroeiende kolonies. Wanneer we nu bovendien in aanmerking nemen, dat Kleins getallen waarschijnlijk te klein, de oorspronkelijke van Strasburger zeker te groot zijn (hierop nader in te gaan, zou mij te ver voeren), dan blijven bovengegeven getallen globaal genomen resp. beneden 0,2—2 %, 0,1—0,3 %, 0,02—0,05 % en 0,0001 tot 0,01 %.

Maar aan de gegevens voor faeces alleen hebben we niet genoeg; wel zijn ze resultaat van de geza-

menlijke werkingen van het maagdarmkanaal, maar we moeten, om eenig inzicht in deze te krijgen, de waarde der verschillende faktoren kunnen bepalen. Daartoe is dus noodig dezelfde bepalingen voor de verschillende darmgedeelten te herhalen. Dit nu is alleen nauwkeurig door KLEIN[66] gedaan bij konijnen. Zijn uitkomsten zijn echter zoo verschillend, dat daaruit onmogelijk een regel is op te stellen: hij vond in den dunnen darm kultureel 1—118 kol, door telling 1 à 10 mill. bakt., in coec., app. en col. asc. samen resp. 6—136 en 5 à 70 mill., in 't overige colon en rectum samen resp. 10 à 236 en 6 à 18 mill.; wil men er konklusies uit trekken, dan blijkt er uit, dat 't aantal levenskrachtige bakteriën geleidelijk toeneemt, 't totaal aantal eerst flink toe-, dan weer afneemt. Nog vele andere onderzoekers geven aan, dat ze een dergelijk onderzoek hebben verricht, geven alleen de resultaten zonder getallen te noemen; DE GIAXA[65] onderzocht 10 herbivoren en 10 carnivoren, en zag bij de eerste een vrij sterke toename van maag naar dunnen darm en tot in 't colon, bij carnivoren daarentegen in de maag veel meer dan in dunnen darm, in den dikken darm weer zeer sterke vermeerdering; ESCHE-

RICH[80] nam in den zuigelingendarm een langzame toename waar; GILBERT-DOMINICI[72] onderzochten honden en kregen een analoog resultaat als DE GIAXA, zoo ook CUSHING-LIVINGOOD[81]; BROTZU[82] daarentegen noemt het aantal levende bakteriën in den hondendarm recht evenredig met den afstand der onderzochte plaats van den pylorus. Over 't algemeen echter zijn de verschillen tusschen de darmgedeelten onderling veel geringer dan tusschen de diverse uitkomsten van éénzelfde gedeelte. Een uitzondering hierop maken de getallen door vele onderzoekers voor den dunnen darm gevonden; daarbij hebben we echter met den leegen of bijna leegen darm te doen, waarop ik later terugkom; voorloopig beschouw ik alleen de spijsbrij. Alvorens nu de konklusies te trekken, die ik meen, dat met de tegenwoordige gegevens gerechtvaardigd zijn, moet ik mijn eigen resultaten mededeelen.

Telling volgens de methode KLEIN heb ik verricht bij konijn 4 en 8; zooals uit de protokollen te zien is, kreeg ik overal kleiner getallen dan deze, de gemiddelde waren: maag 68.400, dunne darm (spijsbrij) 317.200, coecum + appendix 987.650, colon + rec-

tum 1.024.150. Waaraan dit verschil gelegen heeft, kan ik niet nagaan, misschien aan de betrekkelijke bakteriënarmoede van 't voedsel (mijn proeven werden in den winter genomen). Ik heb deze tellingen niet verder voortgezet, omdat ik overtuigd ben, dat men er zonder meer geen konklusies uit mag trekken. Waarde zouden ze alleen hebben, als men er de sterilizeerende werking van den darm uit zou kunnen afleiden, en dit is niet mogelijk, voordat eenige andere, nog onbekende faktoren bekend zijn. Dat de maag sterk desinfekteerend werkt, weten we reeds, de spijsbrij komt dus in den darm met een zeer hoogen steriliteitsindex (voor mijn gevallen b.v. hooger dan 30000, i. e. de waarde daarvan in de maag); de levende bakteriën, die overvloed van voedsel vinden, vermeerderen zich, hoe snel of langzaam dit onder de gegeven omstandigheden geschiedt, is ten eenenmale onbekend (faktor van den *generatieduur*); de afgestorven individuën worden gedigereerd, ontsnappen dus aan de waarneming, maar ook over de snelheid daarvan is ons nog niets bekend (*digestiefaktor*). Aanvankelijk was 't mijn plan wel deze verschillende faktoren te bepalen, ik heb er een formule voor opgesteld, maar 't onderzoek kreeg er te

grooten omvang door, zoodat ik er hier niet verder op zal ingaan; alleen wil ik opmerken, dat beide faktoren den steriliteitsindex kleiner maken.

Vanaf konijn 4 en bij alle honden heb ik de opgekomen kolonies geteld, behalve waar een te snelle vervloeiing dit belette. Bij 9 konijnen [1]) heb ik én aërobe én anaërobe kolonies geteld, de verschillen waren echter zeer gering, bovendien bleek mij, dat in den konijnendarm de obligaat-anaëroben niet geregeld en in geringe hoeveelheid voorkomen, vandaar dat ik in 't vervolg alleen de aërobe platen heb geteld. Bij de honden was dit geheel anders, daar kwamen anaëroob $2^1/_2$ à 4 maal zooveel kolonies op dan aëroob. Uit de totalen konklusies te trekken is echter bijna niet mogelijk, alleen enkele opmerkingen: bij de konijnen nemen de hoeveelheden per mg. van maag tot colon iets toe, bij sommige sterk, bij andere bijna onmerkbaar; in het rectum is er duidelijke vermindering, van een scherpen overgang tusschen ileum en coecum is niets te merken [2]); bij de honden is er een duidelijke vermeerdering tusschen ileum en coecum,

1) Protokol 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 en 22.
2) De getallen, bij leegen dunnen darm verkregen, worden natuurlijk niet meegeteld.

in den verderen dikken darm vermeerdering noch vermindering waar te nemen [1]).

Mijn resultaten komen dus vrijwel overeen, met wat reeds door vroegere onderzoekers werd gekonstateerd, n. l. een min of meer sterke vermeerdering der levenskrachtige bakteriën, in elk geval geen vermindering. Ik heb de zaak echter nog van een anderen kant bekeken, n. l. hoe de onderlinge verhouding der bakteriën verandert, en dan worden de getallen veel sprekender. Zooals we in hoofdstuk I reeds bespraken, hebben vooral de latere onderzoekers er op gewezen, dat in de verschillende darmgedeelten, verschillende bakteriën de overhand hebben; in getallen uitgedrukt heb ik deze feiten echter nog nergens gevonden. Daarom heb ik in rubrieken geteld; op de gelatineplaten telde ik: 1° alle op colikolonies gelijkende, 2° verdere gelatine-niet-vervloeiende kolonies, 3° gelatinevervloeiende kolonies, 4° kolonies met vertakkingen, uitloopers enz. Bij 2° zijn natuurlijk nog wel enkele colikolonies meegeteld, vooral bij de diepere was het dikwijls zeer moeilijk, om uit te maken, tot welke rubriek ik ze zou rekenen, bij ernstigen twijfel

1) Zie verder Bijlagen, lijst 3.

telde ik ze dan bij 2°, zoodat er zeker meer colikolonies waren dan in de lijstjes zijn aangegeven. In de Hesse-Liborius-buizen telde ik in 3 rubrieken: 1° ronde kolonies, 2° kolonies met kartels, stekels, uitloopers enz., en 3° kolonies met verschillende vlakken dooreen; een verdere differentiatie op agar is bij telling niet doorvoerbaar. Onder 1° komen dan alle colibacillen voor, bovendien kokkensoorten en andere staafjes; die getallen zijn dus zeker grooter dan 't aantal colibacillen.

Vergelijken we nu weer de verschillende gegevens [1]), dan blijken bij konijnen de colibacillen pas in 't eind van den dunnen darm in belangrijke hoeveelheid (20—60 %) aanwezig te zijn; in coecum en appendix zijn ze duidelijk in de meerderheid (70—90 %), in colon (80—90 %) en rectum (90—95 %) wordt dit nog sterker. Terwijl dus 't totaal aantal slechts weinig toeneemt, blijkt nu, dat de colibacillen sterk toenemen (4 à 5 keer zooveel), terwijl de overige sterk afnemen ($\frac{1}{7}$ à $\frac{1}{15}$ deel). Anders zijn de resultaten bij de honden; op de aërobe platen vinden we iets dergelijks als bij konijnen, alleen zijn de getallen voor de colibacillen

1) Zie Bijlagen, lijst 3.

nog grooter (resp. 50 à 70 %, 75 à 95 %, 90 à 98 %, 94 à 100 %); maar uit de anaërobe buizen blijkt, dat ook de anaëroben (vooral dus perfringens), zij 't minder sterk, toenemen [1]).

We hebben tot nu toe steeds van een vermeerdering der bakteriën in het darmkanaal gesproken, toch is dit slechts schijnbaar; 't is een vermeerdering van het aantal per mgr. chymus, en de totale chymusmassa neemt voortdurend af. 't Sterkst is deze afname in den dunnen darm, in den dikken darm wordt er slechts nog water aan onttrokken. We moeten dus, in de bovengegeven getallen nog een korrektie aanbrengen, voordat we weten, of de totale bakteriehoeveelheid toe- of afneemt; ik heb daarom bij een paar konijnen gedurende eenige dagen de hoeveelheid opgenomen voedsel en geloosde faeces gewogen, bij gelijkblijvend voedsel was er een vrij konstante verhouding, n.l. 1 : 53 à 56. Natuurlijk is deze zeer afhankelijk van den aard van 't voedsel. Ik heb 't ook bij een hond bepaald, en vond als gemiddelde van 14 dagen 1 : 38, waarbij alleen 't vaste voedsel is meegeteld, omdat 't water voor 't grootste gedeelte in de maag reeds wordt geresorbeerd. Daar

1) Behalve bij hond 2, zie pag. 342.

van deze vermindering de dunne darm 't leeuwenaandeel krijgt, reken ik zeker niet te weinig, als ik bij 't konijn een vermindering tot $\frac{1}{8}$ à $\frac{1}{10}$ in den dunnen darm, $\frac{1}{5}$ à $\frac{1}{6}$ in den dikken darm aanneem; bij den hond resp. tot $\frac{1}{12}$ à $\frac{1}{15}$ en $\frac{1}{2}$ à $\frac{1}{3}$ (minder indikking dan bij 't konijn). Wanneer we deze getallen bij de bovenverkregene in rekening brengen, dan blijkt bij 't konijn de totale massa bakteriën in den dunnen en dikken darm duidelijk af te nemen; voor den hond krijgen we dan een vrij sterke afname in den dunnen darm en een geringe in den dikken darm.

Keeren we thans tot ons uitgangspunt terug, n. l. tot de vraag, of er reaktie is te konstateeren van het organisme op de darmbakteriën, en zoo ja, waaraan die is toe te schrijven. We moeten daartoe een scherpe scheiding maken tusschen faktoren, die ook buiten 't organisme in een dergelijk mengsel als de darminhoud is, 't afsterven in de hand werken, en die, welke rechtstreeks van 't organisme afhankelijk zijn. Tot de eerste faktoren behooren: 1° de afscheiding van autotoxinen, 2° de antagonistische kracht, 3° 't voedselgebrek; tot de tweede groep: 4° de darmfer-

menten, 5° de peristaltiek, 6° de voedselresorptie en 7° de specifieke reaktie.

1°. *Autotoxische produkten.* Reeds van af den eersten tijd, dat men begon bakteriën te kweeken, heeft men waargenomen, dat deze al spoedig, nadat ze overgeënt zijn, beginnen af te sterven. Voor de verschillende bakteriën is de tijd zeer verschillend, sommige moeten bijna dagelijks overgeënt worden, anders sterven ze af; andere kunnen na maanden en jaren nog overgeënt worden. Een der zeer resistenten in dit opzicht is bact. coli; toch vindt men in een reinkultuur van dezen bacil reeds na 24 uur 10% der bacillen afgestorven, na 48 uur 50%, na 120 uur zelfs $98^1/_2$%; enz. (HEHEWERTH[83]). Reeds SIROTININ[84] heeft dit verschijnsel waargenomen en aan de werking van „Hemmungsstoffe" toegeschreven. Voor eenige jaren hebben kort na elkaar EIJKMAN[85] en CONRADI[86] nieuwe bewijzen voor 't bestaan dezer stoffen aangebracht, en aangetoond, dat ze thermolabiel zijn. Daartegenover verklaren ROLLY[87], PASSINI[88], en MANTEUFEL[89], dat ze deze stoffen nooit hebben gevonden, en dat 't genoemde verschijnsel afhankelijk is van „Nährbodenentwertung". Vooral laatstgenoemde, die de proeven van EIJKMAN en CONRADI nauwkeurig

herhaalde, brengt zeer zwaarwegende tegenbewijzen, toch lijkt 't mij, dat hij er niet in geslaagd is, EIJKMANS bewijsvoering geheel te ontzenuwen. Waarschijnlijk is 't een kombinatie van beide werkingen.

2°. *Antagonistische kracht.* Reeds vroeger [1]) hebben we deze werking besproken voor coli tegenover de rottingsmikroben. Ook tusschen andere bakteriën bestaan dergelijke werkingen (FREUDENREICH[90] e. a.), waarbij vaak zelfs een of meer der samengroeiende bakteriën afsterven. Uit deze eigenschap is wel een overheerschen van bepaalde soorten te verklaren, maar niet alles, wat we in den darm hebben gevonden.

3°. *Voedsel- en vochtgebrek.* ROLLY[87] en MANTEUFEL[89] brengen, 't geen ze voor den groei op voedingsbodems vonden, ook over op den darm; ze meenen, dat op deze wijze alles te verklaren is. In het eind van den dikken darm is dit zeker wel de hoofdfaktor, vooral bij dieren (zooals konijnen), bij wie de faeces bijna geheel ingedroogd het lichaam verlaten. Maar voor de afname van levende bakteriën in den dunnen darm, die toch in 5 à 6 uur is doorloopen, en waarin vooral in 't begin de bakteriën overvloedig voedsel

1) Pag 257 en 309.

vinden, laat deze verklaring ons geheel in den steek.

Wanneer we nu deze 3 faktoren kombineeren, dan kunnen we daaruit desnoods verklaren (waarschijnlijk niet geheel) een afsterven van bakteriën en een overgroeien van enkele soorten in den dikken darm, maar voor de rapide werking in den dunnen darm moeten we uitzien naar faktoren van 't organisme zelf.

4°. *Darmfermenten.* FALK[91] en FRANK[92] onderzochten verschillende darmfermenten in hun werking op pathogene mikroben met negatief resultaat, MACFADYEN[93] en LEUBUSCHER[94] evenzeer; DALLEMANGE[95] beweert, dat de fermentsekretie invloed uitoefent op 't aantal darmbakteriën, zonder te zeggen in welke richting. STRASBURGER[67] zag bij een geval van galgangafsluiting 't gewicht der per etmaal uitgescheiden bakteriën tot ± 40 % van de normale hoeveelheid dalen; ROLLY en LIEBERMEISTER[96] geven aan, dat de verschillende darmfermenten bevorderend werken; FERMI[97] heeft hun werking in vitro bestudeerd en zag evenzeer een geringe groeibevorderende werking, terwijl de afgestorven exemplaren gedigereerd werden.

Zelf heb ik zoowel in vitro, als bij 't dier proeven in dit opzicht genomen. De eerste zijn reeds in hoofd-

stuk III[1]) bij de verschillende obligate darmbakteriën besproken, daarbij bleek de gal voor bijna alle darmmikroben, pankreassap vooral voor colibacillen een uitstekende voedingsbodem te zijn.

Bovendien heb ik bij eenige honden den invloed bestudeerd op de darmflora van het uitschakelen van darmfermenten. Fermentverlammende stoffen konden niet gebruikt worden, omdat daarbij een desinfekteerende werking niet te vermijden is, zoodat de resultaten vertroebeld zouden worden. Daarom heb ik galen pankreasfistels aangelegd, van elk is er één[2]) uitstekend gelukt; bovendien heb ik bij twee honden gelijktijdig beide soorten fistels gemaakt, ik kon ze echter niet lang in leven houden, zoodat ik die niet heb opgenomen. Daar bij een pankreasfistel zeer licht stuwing ontstaat, waardoor pankreasfermenten in 't bloed en langs dien weg toch in den darm kunnen komen, heb ik ook bij twee honden de pankreas geexstirpeerd; de eene stierf aan peritonitis, de ander[3]) bleef een 20 dagen onder betrekkelijk gunstige verschijnselen in leven.

---

1) Pag. 198 en 235. 2) Protokol 25 en 26. 3) Protokol 27.

Bij den galfistelhond heb ik 't zelfde kunnen waarnemen als STRASBURGER, de hoeveelheid bakteriën nam vanaf den 3en dag in de faeces af, bleef dan van af den 6en dag konstant op ongeveer 50 à 60 % van 't oorspronkelijk aantal. Bij de sektie bleken ook de overige darmgedeelten veel minder bakteriën te bevatten, dan een normale hond bij volkomen gelijk voedsel. De verhouding tusschen de verschillende bakteriën was nagenoeg dezelfde gebleven, hoogstens iets in het voordeel van den colibacil veranderd.

De hond met een pankreasfistel vertoonde, wat betreft de bakterieverhoudingen, noch tijdens 't leven in de faeces, noch na den dood in den darm merkbaar verschil met den normalen hond.

Geheel iets anders heb ik bij den 4en hond waargenomen. Terwijl het totaal aantal bakteriën in faeces en darmgedeelten eer toe- dan afgenomen was, vond ik veel minder colibacillen dan normaliter, n. l. ongeveer de helft van 't gewone percentage, terwijl daaraan evenredig de overige bakteriën sterk waren toegenomen, volgens 't mikroskopisch praeparaat waarschijnlijk ook de enterokokken (uit het aantal kolonies is dit niet duidelijk).

Terwijl dus de darmfermenten in 't algemeen den

bakteriegroei bevorderen, werkt het pankreasferment in dien zin, dat vooral de groei der obligate colibacillen erdoor wordt aangewakkerd.

5°. *Peristaltische beweging.* Daar de osmotische beweging steriliteit in vitro veroorzaakt, heeft men gedacht, dat elke beweging in dien zin zou werken; inderdaad heeft men een geringe groeiremming in een schudapparaat kunnen waarnemen. ROLLY en LIEBERMEISTER [96] maakten er 't eerst op opmerkzaam, dat de peristaltische beweging misschien de oorzaak der baktericide werking zou zijn; ze hebben 't daarom experimenteel nagegaan, maar met negatief resultaat.

Trouwens ook de klinische ervaring pleit er tegen: bij vermeerderde peristaltiek, 't zij door kalomeltoediening (SCHÜTZ [64]), 't zij door slakkenrijk diëet (STEELE [98]), 't zij op andere wijze ontstaan (SCHÖNENBORN [99]), is er steeds kultureel en door direkte telling een flinke vermeerdering gekonstateerd. Hoewel deze vermeerdering waarschijnlijk moet toegeschreven worden aan een korter oponthoud in den darm en dientengevolge verminderde inwerking van de verschillende baktericide faktoren, blijkt toch uit dit feit, dat de peristaltiek geen noemenswaardigen invloed in tegengestelden zin uitoefent.

6°. *Resorptie* en *digestie* van voedsel. De digereerende en resorbeerende werkingen van, het darmkanaal kunnen op verschillende wijzen den groei der bakteriën remmen. In de eerste plaats daardoor, dat onder de digestieprodukten misschien bakterieide stoffen voorkomen, maar zoo'n stof werd bij digestie in vitro nooit gevonden; wanneer ze dus in den darm mochten voorkomen, zijn ze waarschijnlijk produkten der bakteriën zelf; daartegenover staat, dat de digestie beslist in 't voordeel der bakteriën werkt, door de voedingsstoffen meer assimileerbaar te maken. In de tweede plaats is een toenemend voedselgebrek een gevolg van deze darmfunkties; zoodra de hoeveelheid voedsel beneden een zeker peil is gedaald, moet dit een normale vermeerdering der bakteriën tegenhouden; dit geldt echter voor alle bakteriën gelijkelijk, zoodat de kwalitatieve veranderingen daaruit niet verklaard kunnen worden. Bovendien is 't bekend, dat er post mortem in den voedselarmen darminhoud merkbare vermeerdering van bakteriën plaats heeft en is door verschillende onderzoekers (KLEIN [66], e.a.) in faeces, die dan toch zeker 't armst aan voedsel zijn, evenzeer een flinke bakterievermeerdering bij 37° waarge-

nomen. In de derde plaats eindelijk zou de resorptie-beweging den groei der bakteriën kunnen belemmeren. Voor de osmotische beweging kunnen we dit wel als bewezen beschouwen; HOLZINGER[100] nu heeft op grond van dit feit de steriliteit der weefsel- en slijmvlies-oppervlakten willen verklaren. Zooals we in 't gedeelte over darmphysiologie uitvoerig hebben besproken, is noch de resorptie in den darm, noch de sekretie der klieren, noch eenige intercellulaire stroom gelijk te stellen met osmose; 't gaat zelfs grootendeels tegen de osmotische wetten in [1]). Toch heeft bij de resorptie een beweging van molekulen plaats, zoodat de mogelijkheid open blijft, dat aldus de steriliteit bevorderd wordt; op een experimenteelen bodem rust deze hypothese echter voorloopig nog niet, en zoolang 't wezen der resorptie nog niet voldoende is opgehelderd, zal een zuiver experimenteel bewijs moeilijk geleverd kunnen worden.

Eenig beeld van den totalen invloed van den funktioneerenden darm verkrijgt men door de veranderingen te bestudeeren, die 't gevolg zijn van wijzigingen in het voedsel. 't Eerst is dit door MACFA-

1) Pag. 95 e. v.

dyen, Nencki en Sieber [101] onderzocht bij hun patient met dunnen-darmfistel; zij hebben alleen de kwalitatieve veranderingen nagegaan bij vleesch- en erwtenmoesvoeding, waarbij ze telkens geheel andere bakteriën vonden. Ook Lembke [102] onderzocht bij zijn honden den invloed der verschillende spijssoorten op de aanwezige bakterieverscheidenheid; hij kwam daarbij tot de konklusie, dat bij koolhydraatkost het grootste, bij vleeschkost het kleinste aantal bakteriesoorten voorkomt, vetkost staat er juist tusschen in. Er bestaat echter een overwegend bezwaar tegen zijn konklusies: hij heeft n. l. bij zijn proevenreeksen resp. 7 en 10 faeces na vleeschvoeding, 16 en 20 na broodvoeding en 11 na vetvoeding onderzocht, en daar 't vanzelf spreekt, dat de fakultatieve darmflora voortdurend wisselt, zal men des te meer soorten vinden, naarmate men meer faeces onderzoekt; dit blijkt o. a. ook, wanneer men de twee reeksen vleeschvoeding optelt (tezamen 17) en met één reeks broodvoeding (resp. 16 en 20) vergelijkt, de verhouding wordt dan eerder andersom. Rolly [87] heeft ook de kwalitatieve veranderingen bestudeerd en steeds kort na een voedselverandering vermeerdering der soorten gevonden, die echter spoe-

dig weer tot 't oorspronkelijk aantal terugkeerden.

GILBERT en DOMINICI [38] zagen sterke vermindering der kwantiteit na uitsluitende melkvoeding. Ook COSUCCIO [103], LISSAUER [79] en STEELE [98] zagen de totale hoeveelheid veranderen bij voedselwijzigingen, en wel in dien zin, dat, hoe rijker het diëet aan „Schlacken" was, des te meer bakteriën in de faeces voorkwamen

Om de kwalitatieve veranderingen te kunnen waardeeren, is natuurlijk in de eerste plaats noodig de met het voedsel toegevoerde soorten te kontroleeren, wat door geen der genoemde onderzoekers is geschied. Bij de kwantitatieve verhoudingen is dit van minder gewicht, daar we weten, dat zelfs steriel voedsel weinig invloed op de kwantiteit der darmbakteriën heeft. Van de verschillende onderzoekers, die dit in de faeces bestudeerden, SUCKSDORFF [68], STERN [71], BROTZU [82], EBERLE [74], ALBU [39], EISENSTADT [40], CASCIANI [104], HAMMERL [73], CUSHING-LIVINGOOD [81], BALLNER [105], en BELONOWSKY [106], heeft alleen de eerste een sterke vermindering gekonstateerd, echter nog vallend binnen de uiterste grenzen van 't normale aantal; BROTZU [82] zag een geringe afname van 't aantal in

't begin van den darm. De invloed van steriel voedsel op de kwalitatieve verhoudingen is reeds in hoofdstuk II uitvoerig besproken; we hebben toen gezien, dat daarbij de wilde kiemen meer en meer verdwijnen.

Ik heb nu bij eenige konijnen den invloed van 't voedsel op kwalitatieve en kwantitatieve verhoudingen in den darm bestudeerd. Daar 't normale voedsel bij konijnen langzaam gedigereerd en geresorbeerd wordt, was 't van belang te weten, of bij voedsel, dat zeer snel wordt opgenomen, 't aantal bakteriën zou afnemen. Bij al mijn proeven liet ik eenige hongerdagen vooraf-gaan, zoodat de fakultatieve darmflora van vroeger voedsel uit den begindarm verdwenen was.

De proeven [1]) met uitsluitend glykose of vet mislukten, doordat de dieren zeer snel aan diarrhoe te gronde gingen. Die met verschillende eiwitten [2]) lukten uitstekend; bij al deze konijnen was het totale aantal afgenomen, tot 20 à 70 % van de normale hoeveelheid. Ten opzichte van de kwalitatieve verhoudingen waren de resultaten verschillend, al naarmate het voedsel steriel [3]) of niet steriel [4]) was; in het eerste

1) o. a. Protokol 14 en 17.
2) Protokol 8, 9, 10, 16.
3) Protokol 16.
4) Protokol 8, 9 en 10.

geval waren de colibacillen betrekkelijk 't minst in aantal afgenomen, in het laatste de gelatine-vervloeiers eer iets toegenomen, coli en vooral enterococcus zeer sterk afgenomen.

Eén konijn [1]) werd met rauwe melk gevoed, nam zeer sterk in lichaamsgewicht toe, werd vooral zeer vet. Van een zoo sterke afname der bakteriehoeveelheid, als GILBERT en DOMINICI [38] bij honden vonden, heb ik niets gezien; de vermindering was zelfs minder sterk dan bij de voorgaande. De invloed op de kwalitatieve verhouding was daarentegen bijzonder sterk; er werd bijna alleen coli en enterococcus gevonden; bovendien kwam butyricus immobilis in vrij groote hoeveelheid voor, terwijl ik dien bij geen ander konijn heb gevonden.

Tenslotte heb ik nog aan twee konijnen steriel, vrij gemakkelijk resorbeerbaar koolhydraat- [2]), resp. gemengd-voedsel [3]) gegeven. Ook bij deze waren de fakultatieve darmbewoners sterk afgenomen; coli en enterococcus daarentegen iets toegenomen, zoodat het totale aantal vrijwel normaal was gebleven.

Wanneer we nu deze resultaten samenvatten, dan

1) Protokol 13. 2) Protokol 15. 3) Protokol 18.

blijkt, dat de kwalitatieve veranderingen hoofdzakelijk afhankelijk zijn van de toegevoerde bakteriën. Toch geldt dit niet geheel en al; wel is aldus te verklaren het waargenomene bij steriele voeding en bij de melkvoeding, maar bij de konijnen, die uitsluitend dierlijk eiwit kregen, moeten we aannemen, dat de toename van gelatine-vervloeiende bakteriën, waaronder dus ook degene voorkomen, die deels hoogere eiwitten, deels peptonen, polypeptiden en aminozuren aantasten, voornamelijk door de overmaat van voor deze mikroben bijzonder geschikt voedsel is veroorzaakt; natuurlijk moeten ze ook in voldoende mate zijn aangevoerd, vandaar dat ze bij konijn 16 bijna niet werden gevonden.

De kwantitatieve veranderingen daarentegen moeten we uitsluitend aan faktoren, afhankelijk van het toegevoerde voedsel, toeschrijven. Zoowel uit de besproken litteratuur, als uit mijn eigen onderzoek blijkt nu, dat er des te sterker baktericide werking valt te konstateeren, naarmate het toegevoerde voedsel gemakkelijker geresorbeerd wordt. In zulke gevallen werken n.l. twee faktoren samen, én versnelde voedselafname, én verhoogde resorptiesnelheid, die beide

in de genoemde richting kunnen werken. Welke der beide faktoren 't sterkst werkt, is niet zeker uit te maken, daarom heb ik ze ook gelijktijdig behandeld; toch geloof ik, dat we uit hetgeen vroeger over den invloed van voedselgebrek gezegd is, mogen afleiden, dat de toename der resorptiesnelheid 't meeste gewicht in de schaal legt.

7°. *Specifieke reaktie.* Eerst (1°, 2° en 3°) bespraken we de faktoren, die onafhankelijk van het organisme op de bakteriën werken, en hebben gezien, dat deze onvoldoende waren ter verklaring der verhoudingen, die we in den darm waarnemen. Daarna hebben we die behandeld, welke van normale funkties van den darm afhangen, maar toch onafhankelijk van bakteriën bestaan, en dus niet als reakties op de aanwezigheid der bakteriën kunnen gelden. Thans moeten we nog zien, of het noodig is daarnaast nog een specifieke baktericide werking aan te nemen. Daar 't grootste deel van den darminhoud niet in direkt kontakt komt met het epitheel, kan men ter verklaring van de verhoudingen in den chymus niet, zooals sommigen willen (MORO[62], ROLLY en LIEBERMEISTER[96]), een direkte epitheelwerking aannemen; die kan alleen de sterili-

teit van de darmoppervlakte en van den nagenoeg leegen darm verklaren. Hetzelfde moet gezegd worden van JUNDELLS [107] veronderstelling, dat de talrijke leukocyten, die in den darmwand voorkomen, baktericied werken. SCHÜTZ [64], KOHLBRUGGE [108], KLEIN [66] en LANDSBERGER [109] meenen, dat het darmepitheel baktericide stoffen secerneert, zonder 't experimenteel aan te toonen; BALLNER [105], MORO en MURATH [110], en PASSINI [88] hebben in faeces er naar gezocht, de laatste met negatief, de anderen met positief resultaat; ze vonden echter zeer kleine hoeveelheden, die dan nog altijd de door bakteriën afgescheiden „Hemmungsstoffe" van CONRADI [86] kunnen zijn; LINDEMANN [111] heeft onlangs aangetoond, dat ze in elk geval niet identiek zijn met de gewone baktericide stoffen in het bloed. Bovendien het aannemen van dergelijke specifieke stoffen is noch noodig, noch wenschelijk.

Niet *noodig*, want de bakteriën komen dood of verzwakt in den darm, in den tijd van 5 à 6 uur worden ze van bijna al hun voedingsmiddelen beroofd, worden doorloopend tegengewerkt door de obligate darmbewoners, die, zij 't in gering aantal, voortdurend met het darmslijm aan den chymus worden toegevoegd

en in 't pankreassap een stof vinden, die hun groei meer dan dien der andere bevordert.

Niet *wenschelijk*, want daarmee wordt de verklaring van 't feit bemoeilijkt, dat de colibacil eer toe- dan afneemt, een bacil, die toch zeker niet behoort tot de meest resistente tegen baktericide invloeden. De hoofdoorzaak van de eigenaardige verhoudingen in den darm moet juist gezocht worden in het feit, dat er obligate darmbewoners zijn, bacillen, die op de darmoppervlakte leven en in het volle bezit hunner vitaliteit, d. w. z. niet door het HCl der maag verzwakt, zich voortdurend bij den darminhoud voegen.

Vanzelf zijn we nu tot een kwestie gekomen, die ik tot nog toe opzettelijk onbesproken heb gelaten, maar die nu blijkt, het brandpunt van de physiologische beteekenis der darmbakteriën te zijn, n. l. de vraag naar de oorzaak der *obligate* darmbakteriën.

Dat coli en enterococcus bij 't konijn, coli, enterococcus en perfringens bij den hond obligate darmbewoners zijn, heb ik reeds in hoofdstuk II aangetoond. Hoe 't bij den mensch en de andere dieren daarmee staat, is daaruit natuurlijk niet af te leiden; uit alles wat we in de litteratuur vinden, is het echter

wel zeker, dat coli steeds, enterococcus, perfringens of beide meestal ook bij andere dieren daartoe behooren [1]).

Wel hebben vele onderzoekers den leegen dunnen darm soms steriel gevonden (MORO [62] bij mensch, hond, konijn en kat, KOHLBRUGGE [108] bij konijn, DE GIAXA [65] bij kalveren, CUSHING-LIVINGOOD [81] bij honden, e. a.), maar door anderen (HERMANN [112], BERENSTEIN [113], HOROWITZ [63]) wordt dit tegengesproken. Ook ik heb *steeds*, zij 't soms weinig, goed groeiende bakteriën in het slijm van den leegen dunnen darm gevonden. Mocht echter inderdaad blijken, dat de dunne darm nu en dan geheel steriel is, dan moeten we ons de zaak zoo voorstellen, dat het darmslijmvlies op 't hoogtepunt zijner werking niet alleen een baktericide werking op de andere bakteriën uitoefent, maar ook op de obligaten; daarna groeien deze laatste dan van uit 't coecum weer in den dunnen darm. Dit laatste moet er daarom aan toegevoegd worden, omdat korteren of langeren tijd na een maaltijd de dunne darm zeker nooit steriel wordt gevonden; in den hongertoestand vindt men er zelfs vrij veel mikroben (MORO [62], HERMANN [112],

1) Zie verder hoofdstuk II.

Berenstein [113], Kobert [114]). In dat geval krijgt dus Kohlbrugge [108] gelijk, die coecum en appendix beschouwt als de broedplaats der obligate darmbakteriën (eigenlijk noemt hij alleen colibacillen).

De vraag naar de oorzaak der obligate darmflora komt dus hierop neer, dat we ons hebben af te vragen, hoe 't komt, dat in het darmslijm alleen de in hoofdstuk III behandelde bakteriën voorkomen; deze oorzaak nu moet tweeledig zijn, n. l. 1°. de autosterilisatie van den darm, 2°. 't feit, dat de obligaten tegen dezen steriliseerenden invloed meer bestand zijn dan andere.

1°. *Autosterilisatie.* 't Eerst is dit begrip door Kohlbrugge [108] en Klein [66] ingevoerd. Ook hierbij zouden we weer achtereenvolgens de mogelijkheid van alle zeven oorzaken kunnen bespreken, die we behandelden als reden der betrekkelijke steriliteit van den darminhoud. Bij nadere beschouwing vervallen daarvan echter direkt 1, 2, 3, 4 en 5, omdat die uit den aard der zaak niet in korten tijd een totale bakterie-afsterving kunnen bewerken. Er blijft dus slechts over te bespreken de *resorptiebeweging* en een *specifieke epitheelwerking.*

De *resorptiebeweging* kan natuurlijk alleen werken, zoolang er nog resorbeerbare stoffen in den darm aan-

wezig zijn, dus tijdens en korten tijd na de digestie. 't Is dan ook een feit, dat kort na de digestie het aantal bakteriën 't geringst is, maar uit de zeer nauwkeurig uitgevoerde proeven van ROLLY en LIEBERMEISTER [96] blijkt, dat ook in een volkomen afgesloten lis, waarin zich geen voedsel meer bevindt, de desinfekteerende werking bewaard blijft, mits men zorg drage, dat 't epitheel intakt en goed gevoed is. 't Omgekeerde blijkt uit de ervaringen bij konijn *23* opgedaan; daar traden in het darmslijm talrijke vreemde bakteriën op, die de obligate darmflora zelfs overheerschten; de desinfekteerende werking was dus nagenoeg verdwenen, hoewel de resorptiesnelheid niet veel verminderd kon zijn. Mijn overtuiging is dan ook, dat de resorptiebeweging tijdens en kort na de digestie de epitheelwerking ondersteunt, waardoor dan misschien (zie boven pag. 356) zelfs korten tijd algeheele steriliteit wordt verkregen, maar dat de blijvende werking een specifieke eigenschap van 't levend epitheelweefsel is.

Een dergelijke *specifieke epitheelwerking* wordt ook aangenomen door FERMI [115], SCHÜTZ [64], MORO [62], ROLLY-LIEBERMEISTER [96], LINDEMANN [111] en SCHULTZ [116]. Natuurlijk moeten we met dit woord voorzichtig zijn,

daar 't licht aanleiding geeft tot misverstand. Er is een groot verschil tusschen levende en doode materie; waarin dit verschil echter bestaat, is nog onverklaard. Vele werkingen, die er vroeger aan werden toegeschreven, behooren er niet toe; vandaar dat er biologen geweest zijn, die kortzichtig alle principiëel verschil ontkenden. We moeten toch eraan vasthouden, dat al kunnen alle verschillen op den duur volgens zuiver physisch-chemische wetten verklaard worden, dit 't feit onaangetast laat, dat alleen de levende cel een dergelijke bijzondere kombinatie van eigenschappen vertoont, die niet willekeurig kán zijn, maar iets specifieks is. In 't physiologisch gedeelte nu hebben we gezien, dat de resorptie tot deze specifieke verschillen behoort, thans blijkt ons, dat de sterilisatie op de slijmvliesoppervlakte van den darm, evenals op andere slijmvliezen (blaas, urethra, vagina), evenzeer een specifieke werking der levende cel is.

2°. Bij de bespreking der obligaten in hoofdstuk III hebben we gezien, dat hun gemeenschappelijke eigenschap is, dat ze zeer variabel zijn en daardoor zich gemakkelijk aan alle mogelijke toestanden aanpassen; alleen bac. bifidus maakt hierop een uitzondering,

maar SITTLER[117] heeft aangetoond, dat de „Bifidusstuhl" is een „Dextrosestuhl", m. a. w. dat bac. bifidus alleen onder deze speciale omstandigheid obligaat is. Nu vormt 't darmslijm geen bijzonder goeden voedingsbodem, zoodat 't begrijpelijk is, dat zeer vele bakteriën er niet leven kunnen, maar er bestaan genoeg mikroben, die onder nog ongunstiger omstandigheden (b. v. op de huid) blijven leven; we moeten dus wel een sterilizeerende werking aannemen, waaraan de obligaten weerstand bieden. KLEIN[66] beweert wel, dat het geheele verschijnsel berust op de sterke resistentie van coli, maar deze bewering gaat eenvoudig niet op bij vergelijking met alle mogelijke andere baktericide werkingen; in elk geval spannen sporen steeds de kroon.

Er rest ons dan ook niets anders, dan met FERMI[115] een wisselwerking, een symbiose tusschen darmwand en obligate darmflora aan te nemen, waarbij 't zij de afscheidingsprodukten van epitheel (SCHÜTZ[64]), 't zij van leukocyten (JUNDELL[107]), 't zij de epitheelcellen direkt baktericied werken op alle bakteriën, behalve op degene, die haar bij haar ingewikkelde taak van verweer tegen schadelijke mikroben behulpzaam kunnen zijn.

LITTERATUUR.

1. PASTEUR. Comptes rendus de l'Acad. des sciences. Bd. 100. Pag. 68.
2. NENCKI. Bemerkungen zu einer Bemerkung Pasteur's. Archiv für exper. Pathol. und Pharmak. 1886. Bd. 20. Pag. 385.
3 NUTTALL und THIERFELDER. Thierisches Leben ohne Bakterien im Verdauungskanal. Zeitschr. für physiol Chemie. Bd. 21. Pag. 109; Bd. 23 Pag. 231.
4. DUCLAUX. Nutrition sans bactéries. Annales de l'Inst. Pasteur. 1895. Pag. 896.
   Id. Digestion sans microbes. Ibidem. 1896. Pag. 411.
5. SCHOTTELIUS. Die Bedeutung der Darmbakterien für die Ernährung. Archiv für Hygiene Bd. 34. Pag 210; Bd. 42. Pag. 48.
6. Mme METCHNIKOFF. Note sur l'influence des microbes sur le développement des têtards. Annales de l'Inst. Pasteur. 1901. Pag. 631.
7. MORO. Der Schotteliussche Versuch am Kaltblüter. Jahrbuch für Kinderheilk. Bd. 62. Pag. 467.
8. LEVIN. Les microbes dans lesrégions arctiques. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. Pag. 558.
9. CHEAUVEAU bij BIENSTOCK. Archiv für Hygiene. Bd. 39. Pag. 390.
10. KYANIZIN. Expériences sur l'influence de l'air stérilisé sur les animaux. Archives de Biologie. 1894. Pag. 3. 1900. Pag. 663.
11. CHARRIN et GUILLEMONT. Influence de la stérilisation des milieux habités, de l'air respiré et des aliments

sur l'organisme animal. Comptes rendus de l'Acad. des sciences. Bd. 132. Pag. 1074.

12. DUCLAUX. Sur la germination dans un sol riche en matières organiques, mais exempt'de microbes. Ibidem. Bd. 100. Pag. 66.
13. SIMON und LORISCH. Zur Kenntniss der bacteriellen Zersetzungsvorgänge im Darm. Medic. Klinik. Bd. 23. Pag. 828.
14. HERTER. The influence of food on the manifestations of sacharo-butyric intestinal putrefaction. Journal of the Americ. med. Assoc. 1907. Vol. 49. n°. 24.
15 STRASBURGER. Untersuchungen über Fäcesgährung. Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 67. Pag. 531.
16. VON STREIT. Beiträge zur Bacteriologie der Fäces. Inaug.—Dissert. Bonn. 1897.
17. WORTMANN. Untersuchungen über das diastatische Ferment der Bacterien. Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. 6. Pag. 287.
18. TAPPEINER. Untersuchungen über die Gärung der Cellulose, insbesondere im Darmkanale. Zeitschr. für Biologie. Bd. 20. Pag. 52.
19. VAN TIEGHEM. Sur la fermentation de la cellulose. Comptes rendus de l'Acad. des sciences. T. 88. Pag. 205.
20. PRAZMOWSKI. Botanische Zeitung. 1879. Pag. 418. (Citaat TAPPEINER[18]).
21. OMELIANSKY. Ueber die Gärung der Cellulose. Centralbl. für Bakter. II. Bd. 8 Pag. 192; Bd. 11. Pag. 369; Bd. 12. Pag. 33.
22. VAN ITERSON. Die Zersetzung von Cellulose durch aërobe Mikroorganismen. Ibidem. II. Bd. 11. Pag. 689.
23. REIMKE u. BERTHOLD. Die Zersetzung der Kartoffel. 1881. (Citaat Tappeiner[18]).

24. WEHMER. Untersuchungen über Kartoffelkrankheiten. .Centralbl. für Bakt. II. Bd. 4. Pag. 540.
25. BAIL, l. c. pag. 293.
26. ROSSI, l. c. pag. 293.
27. JONES. The cytolytic enzyme produced by Bacillus carotovorus and certain other soft rot Bacteria. Centralbl. für Bakter. II. Bd. 14. Pag. 257.
28. VON WAHL. Ueber Verderber von Gemüsekonserven. Ibidem. II. Bd. 16. Pag. 489.
29. ANKERSMIT. Untersuchungen über die Bakterien im Verdauungskanal des Rindes. Ibidem. I. Orig. Bd. 40. Pag. 100.
30. SCHATTENFROH und GRASSBERGER, l. c. pag. 148.
31. SCHOTTELIUS. Die Bedeutung der Darmbakteriën für die Ernährung. Archiv für Hygiene. Bd. 67. Pag. 177.
32. BIENSTOCK, l. c. pag. 264.
33. MORO. Natürliche Darmdesinfection. Münch. med. Wochenschr. 1906. Pag. 2001.
34. TISSIER. Traitement des infections intestinales par la méthode de transformation de la flore bactérienne de l'intestin. Comptes rend. de la Soc. de Biol. 1906. Pag. 145.
35. WEYNERT. Ueber den Einflusz der nach Metchnikoff zubereiteten Milch auf die Bakterienflora im Kote. Wiener med. Wochenschr. 1908. Pag. 74.
36. WINTERNITZ. Ueber das Verhalten der Milch bei der Fäulniss. Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. 16. Pag. 460.
37. SCHMITZ. Die Eiweissfäulniss im Darm unter dem Einfluss der Milch. Ibidem. Bd. 19. Pag. 378.
38. GILBERT et DOMINICI. De l'asepsie des voies digestives par le régime lacté. Soc. de Biol. 17 Mars 1894. Sem. médic. 1894. Pag. 133.

39. ALBU. Ueber den Einfluss verschiedener Ernährungsweisen auf die Darmfäulniss. Deutsche med. Wochenschrift. 1897. Pag. 509 en l. c. pag. 172.
40. EISENSTADT. Ueber die Möglichkeit die Darmfäulnis zu beeinflussen. Inaug.—Dissert. Berlin. 1897.
41. SALUS, l c. pag. 265.
42. ZUMFT. Sur le processus de putréfaction dans le gros intestin de l'homme. Arch. de sciences biol. 1892. T. I. n⁰. 4. (Refer.: Baumgartens Jahresber. 1892. Pag. 368).
43. METCHNIKOFF, l. c. pag. 148.
44. MALVOZ. De la putréfaction. Bruxelles. 1898. (Cit. METCHNIKOFF [40]).
45. FALOISE. Archives internationales de physiol. Août 1907.
46. FELTZ, l. c. pag. 293.
47. NAWIASKY, l. c. pag. 293.
48. BRIEGER. Ueber die Bestandteile der menschlichen Excremente. Journal für prakt. Chemie. Bd. 17. Pag. 124.
49. BRAUNECK. Citaat uit GERHARDT. Die Darmfäulniss. Ergebnisse der Physiologie. Bd. 3. Pag. 231.
50. SALKOWSKI. Ueber das Verhalten der Skatolcarbonsre im Organismus. Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. 9. Pag. 23.
51. BAUMANN. Ueber Nachweis von oxysäuren. Ibidem. Bd. 6. Pag. 112.
52. NENCKI und SIEBER. Zur Kenntnis der bei der Eiweissgärung auftretenden Gase. Sitzungsber. der Kais. Akad. der Wissensch. Wien. 1889. Abtg. 2*b*. Pag. 408.
53. JAFFE. Ueber die Ausscheidung des Indicans. Centralbl für die medic. Wissensch. 1872. Pag. 481, 497.
54. BAUMANN. Ueber gepaarte Schwefelsäuren im Harn. Pflüger's Archiv. Bd. 12. Pag. 69.

55. SALKOWSKI. Ueber die Bildung des Indols im Thierkörper. Ber. der deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 9. Pag. 408.
56. BAUMANN. Die aromatischen Verbindungen im Harn und die Darmfäulniss. Zeitschr. fur physiol. Chemie. Bd. 10. Pag. 134.
57. MÜLLER. Ueber Indicanausscheidung durch den Harn bei Inanition. Mitt. der Würzb. med. Klinik. Bd. 2. Pag. 343.
58. ROGER et GARNIER. Les poisons du tube digestif à l'état normal. Revue de médecine. 1906. Pag. 609.
59. SIEBER. Ueber die antiseptische Wirkung der Säuren. Journal für prakt. Chemie. N. F. Bd. 19. Pag. 124.
60. BIENSTOCK, l. c. pag. 146.
61. HAMBURGER. Ueber die Wirkung des Magensaftes auf pathogene Bacterien. Inaug-Dissert. Breslau. 1890.
62. MORO. Natürliche Schutzkräfte des Säuglingdarmes. Archiv für Kinderheilk. Bd. 43. Pag. 340.
63. HOROWITZ, l. c. pag. 149.
64. SCHÜTZ. Beitrag zur Frage gastro-intestinaler Desinfection. Berl. klin. Wochenschr. 1900. Pag. 553 en Archiv für Verdauungskrankheiten. 1901. Pag. 43.
65. DE GIAXA, l. c. pag. 171.
66. KLEIN. Die physiologische Bacteriologie des Darmes. Archiv für Hygiene. Bd. 45. Pag. 117.
67. STRASBURGER, l. c. pag. 260—261.
68. SUCKSDORFF, l. c. pag. 171.
69. FÜRBRINGER. Zur Naphthalin- und Calomel-Therapie des Unterleibstyphus. Münch. med. Wochenschr. 1887. Pag. 209, 235, 257.
70. VIGNAL. Sur l'action des microorganismes des matières fécales sur quelques substances. Archives de physiologie. Bd. 10. Pag. 286, 495.
71. STERN, l. c. pag. 171.

72. GILBERT et DOMINICI. Recherches sur le nombre des microbes du tube digestif. Soc. de Biologie. 10 févr. '94. Sem. médic. 1894. Pag. 76.
73. HAMMERL, l. c. pag. 148.
74. EBERLE, l. c pag. 150.
75. COHENDY, l. c. pag. 263.
76. MATZUSCHITA, l. c. pag. 148.
77. KUMAGAWA. Ueber die Wirkung antipyretischer Mittel auf den Eiweiszumsatz. Virchow's Archiv. Bd. 113. Pag. 184.
78. SALKOWSKI. Zur Kenntniss der Chloroform-Wirkung. Ibidem. Bd. 115. Pag. 339.
79. LISSAUER. Ueber den Bakteriengehalt menschlicher und tierischer Fäces. Archiv für Hygiene. Bd. 58. Pag. 136.
80. ESCHERICH, l. c. pag. 146.
81. CUSHING and LIVINGOOD, l. c. pag. 260.
82. BROTZU. Sulla desinfezione del canale intestinale. Anale dell' inst. d'igieni di Roma. (Refer. in Centralbl. für Bakt. I. Bd. 17. Pag. 726).
83. HEHEWERTH. Die mikroskopische Zählungsmethode von Alex. Klein und einige Anwendungen derselben. Archiv für Hygiene. Bd. 39. Pag. 321.
84. SIROTININ. Ueber die entwicklungshemmenden Stoffwechselprodukte der Bakterien. Zeitschr. für Hygiene. Bd. 4. Pag. 262.
85. EIJKMAN Ueber thermolabile Stoffwechselprodukte als Ursache der natürlichen Wachstumshemmung. Centralbl. für Bakter. I. Orig. Bd. 37. Pag. 436.
86. CONRADI. Ueber spontane Wachstumshemmung der Bakterien infolge Selbstvergiftung. Münch. med. Wochenschr. 1905. Pag. 1761, 2164, 2228.
87. ROLLY. Experimentelle Untersuchungen über das bio-

logische Verhalten der Bakterien im Dickdarm. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Pag. 1733.

88. PASSINI. Die bakteriellen Hemmungstoffe Conradi's und der Einflusz auf das Wachstum der Anaërobier des Darmes. Wien. klin. Wochenschr. 1906. Pag. 627.

89. MANTEUFEL. Das Problem der Entwicklungshemmung in Bakterienkulturen. Zeitschr. für Hygiene. Bd. 57. Pag. 337.

Id. Untersuchungen über die „Autotoxine" (Conradi). Berl. klin. Woch. 1906. Pag. 313.

90. FREUDENREICH. De l'antagonisme des bactéries. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1888. Pag. 200.

91. FALK, l. c. pag. 261.

92. FRANK. Ueber das Verhalten von Infectionsstoffen gegenüber den Verdauungssäften. Deutsche med. Wochenschr. 1884. Pag. 309.

93. MACFADYEN, l. c. pag. 261.

94. LEUBUSCHER, l. c. pag. 261.

95. DALLEMANGE. Microbes du tube gastro-intestinal des cadavres. Archives de médec. expér. 1895. Pag. 274.

96. ROLLY und LIEBERMEISTER. Experimentelle Untersuchungen über die Ursachen der Abtötung von Bakterien im Dünndarm. Deutsches Archiv für klin. Medicin. Bd. 83. Pag. 413.

97. FERMI. Wirkung der proteolytischen Enzyme auf Mikroorganismen. Centralbl. für Bakt. I. Orig. Bd. 52. Pag. 252.

98. STEELE. The method of determining the total amount of fecal bacteria and its clinical significance. Journ. of the Americ. med. Assoc. Vol. 49. Pag. 180.

99. SCHÖNENBORN. Verhalten der Bakterienmenge im Stuhl. Inaug.-Dissert. Bonn. 1903

100. HOLZINGER. Eine Theorie der natürlichen Immunität

des lebenden Gewebes. Münch. med. Wochenschr. 1908. Pag. 601.
101. MACFADYEN, NENCKI und SIEBER, l. c. pag. 149.
102. LEMBKE, l. c pag. 149.
103. COSUCCIO. Referaat in Baumgarten's Jahresberichte. 1905. Pag. 983.
104. CASCIANI, l. c. pag. 171.
105. BALLNER, l. c. pag. 150.
106. BELONOWSKY, l. c. pag. 172.
107. JUNDELL. Ueber das Vorkommen von Mikroorganismen im Dünndarm des Menschen. Archiv für klinische Chirurgie. Bd. 33. Pag. 923.
108. KOHLBRUGGE, l. c. pag. 171.
109. LANDSBERGER. Ueber den Bakteriengehalt des Darmkanals und behauptete Bactericidie der Darmsäfte. Inaug.-Dissert. Königsberg. 1903.
110. MORO und MURATH. Ueber die bakteriellen Hemmungsstoffe des Säuglingsstuhls. Wien. klin. Wochenschr. 1906. Pag. 371.
111. LINDEMANN. Das Schicksal der Bakterien im Dünndarm. Inaug.-Dissert. Bonn. 1909.
112. HERMANN. Ein Versuch zur Physiologie des Darmcanals. Pflüger's Archiv. Bd. 46. Pag. 93.
113. BERENSTEIN. Ein Beitrag zur experimentellen Physiologie des Dünndarms. Ibidem. Bd. 53. Pag. 52.
114. KOBERT und KOCH. Einiges über die Functionen des menschlichen Dickdarms. Deutsche med. Wochenschr. 1894. Pag. 883.
115. FERMI, l. c. pag. 171.
116. SCHULTZ. Zur Kenntniss der bakteriziden Darmtätigkeit. Münch. med. Wochenschr. 1909. Pag. 1683.
117. SITTLER, l. c. pag. 147.

HOOFDSTUK VI.

De pathologische beteekenis der Darmflora.

Wanneer we ons afvragen, wat de pathologische beteekenis der darmflora is, dan stuiten we reeds dadelijk op de moeilijkheid om aan te geven, waar de grens tusschen physiologie en pathologie is gelegen. Terwijl ik in 't vorig hoofdstuk bij de behandeling der schadelijke werking misschien reeds op het gebied der pathologie ben terecht gekomen, zal ik in dit hoofdstuk telkens op 't physiologisch terrein moeten teruggaan.

Op twee wijzen kunnen darmbakteriën pathologische beteekenis verkrijgen, n. l. 1°. in den darm blijvend en 2°. door buiten den darm te treden.

1°. *In den darm.* Bij de beschouwing der genoemde werking in den darm is het van groot gewicht, of deze van de fakultatieve, of van obligate darmbewoners uitgaat; in het eerste geval toch hebben we hoofdzakelijk te doen met een wijziging der onder-

24

linge verhoudingen, in het tweede geval met een virulentieverandering der obligate darmbakteriën.

I. De verdedigingsmiddelen, die het maagdarmkanaal bezit tegen van buiten inkomende schadelijke mikroben (dus rottingsmikroben, pathogene mikroörganismen), zijn in het vorige hoofdstuk uitvoerig behandeld; we zijn toen tot de konklusie gekomen, dat we te doen hebben met een samenwerking van drie faktoren; n. l. *a.* het zoutzuur van de maag, *b.* de baktericide werking van het darmepitheel, *c.* 't antagonisme der obligate darmbewoners. Daarbij is ons dan bovendien gebleken, dat de eerstgenoemde werking alleen op het hoogtepunt der digestie belangrijk medewerkt, voor 't overige hoogstens een verzwakkenden invloed uitoefent, waardoor de bakteriën gemakkelijker door de beide overigen overwonnen worden.

a. Waarschijnlijk brengt een geheel wegvallen van den eersten faktor niet de minste wijziging in de verhoudingen van den darm. Wel hebben verscheidene onderzoekers (Kast [1], Stadelmann [2], Biernacki [3], Ziemke [4], Mester [5], Casciani [6], Rost [7]) de darmrotting zien vermeerderen na een experimenteel uitschakelen der HCl-produktie, maar Schütz [8] heeft aange-

toond, dat hun konklusies op onjuiste waardeering der feiten berusten. De klinische ervaring staat ook aan de zijde van SCHÜTZ: totale maagresektie geeft geen vermeerdering der darmrotting, evenmin achloorhydrie, voorzoover, wat zelden mogelijk is, daarbij een darmaandoening is uit te sluiten (VAN NOORDEN[9]). In elk geval moeten ook de overige faktoren verzwakt zijn, wil werkelijk HCl-gebrek pathologische beteekenis voor den darm krijgen.

b. Vermindering van de baktericide werking van het darmepitheel, dat is verminderde vitaliteit, is natuurlijk in de eerste plaats te verwachten bij al die toestanden, welke de vitaliteit van het geheele organisme verzwakken, dus bij ziekten van andere organen, konstitutieziekten, enz.; m. a. w. een zieke dreigt meer gevaar van uit zijn maagdarmkanaal, dan een gezonde, iets wat zoo vanzelf spreekt, dat ik er niet verder op behoef in te gaan.

Bovendien zal deze werking verzwakt worden door vergiften, 't zij chemisch-physische, 't zij bakteriëele. Behalve EISENSTADT[10] hebben alle onderzoekers, die door chemische middelen trachtten den darm te desinfekteeren, daarbij een vermeerdering van het aantal

bakteriën (Escherich[11], Cushing-Livingood[12], Schönenborn[13], Steele[14], Schütz[8]) waargenomen, vooral is dit zeer duidelijk 't geval bij kalomeltoediening; de meesten schrijven dit, m. i. terecht, toe aan den schadelijken invloed dezer stoffen op 't darmepitheel.

Ook bakteriëele vergiften kunnen het darmepitheel beschadigen, waardoor er een circulus vitiosus ontstaat, die tot een enteritis en erger kan leiden. Wanneer zeer virulente bakteriën in voldoende hoeveelheid in den darm komen, zullen ze hun toxische produkten afscheiden, voordat de baktericide werking zich voldoende heeft kunnen doen gelden; het darmepitheel wordt beschadigd, de baktericide kracht vermindert en de bakteriën krijgen de overhand. Ditzelfde doet zich bij minder virulente bakteriën voor, wanneer deze tegelijk met door hen reeds buiten het lichaam geproduceerde vergiften worden ingevoerd. Vandaar dat vleeschvergiftigingen, e. d., waarvan de verwekkers op zich zelf dikwijls weinig virulent zijn, zulk een heftig verloop kunnen hebben.

c. Dat een vermindering van 't antagonisme der obligate bakteriën pathologische beteekenis kan krijgen, wordt 't best gedemonstreerd door de ervaringen bij

zuigelingen opgedaan. Bij borstvoeding vindt men in de faeces bac. bifidus bijna in reinkultuur, in den dunnen darm vooral enterococcus, dus obligate darmbewoners; bij kunstmatige voeding daarentegen ziet men talrijke andere bakteriën, staphylokokken, rottingsmikroben, enz., bac. bifidus in aantal verre overtreffen, met andere woorden de obligaten kunnen om de een of andere reden hun antagonistische werking niet ontvouwen. Neemt men nu hierbij 't overbekende feit in aanmerking, dat de kunstmatig gevoede zuigeling minder goed gedijt en veel meer aan alle mogelijke voedingsstoornissen is blootgesteld, dan ligt het voor de hand, de abnorme bakterieverhoudingen althans voor een zeer groot deel daarvoor verantwoordelijk te stellen. Dit krijgt nog des te meer waarschijnlijkheid, omdat in vele gevallen van zuigelingen-enteritides niet veel anders dan een zeer groote inkongruentie der darmflora wordt gevonden.

Terwijl bij den gezonden zuigeling reeds bij zoo'n betrekkelijk kleine afwijking van de physiologische verhoudingen, als de voeding met koemelk toch is, de darmflora van het normale type gaat afwijken, is dit bij den volwassene heel anders. HERTER[15] heeft

er op opmerkzaam gemaakt, dat bij gezonde, krachtige individuën de darmflora bij allerlei voeding zeer eenvoudig is en bijna geen andere dan obligate darmbakteriën bevat; bij zwakke personen is dit anders, daar zijn veel meer rottings- en andere afwijkende bakteriën in den darm, terwijl de bakterieverhouding veel meer van allerlei invloeden afhankelijk is. We zien dus hieruit, dat de laatstgenoemde faktor bijna geheel met den vorigen samenhangt; hoe krachtiger de epitheelcellen, des te gemakkelijker kan de obligate darmflora zich handhaven; voor een klein gedeelte is ze slechts afhankelijk van de ingevoerde bakteriën.

Bij het bereiden van een immuunserum tegen colibacillen werd vaak, ook door mij, een waarneming gedaan, die ten opzichte van deze kwestie van het hoogste belang is. Bij konijnen, die tegen sommige colistammen worden geïmmuniseerd, verdwijnt de eigen colistam uit de faeces. De eenig mogelijke verklaring hiervoor is, dat de immuunstoffen door den darmwand worden uitgescheiden en zoo de colibacillen uit den darminhoud verdrijven. Natuurlijk zal dit alleen gebeuren, wanneer de darmcoli gevoelig is voor de immuunlichamen tegen den gebruikten stam, en dit is bij de

betrekkelijk groote specificiteit van coli-immuunstoffen niet altijd 't geval, maar hoe hooger de immunisatie, des te meer kans bestaat er, dat 't zich zal voordoen. Vooral aktueel wordt deze waarneming, nu WRIGHTS immunisatiemethode meer en meer wordt toegepast, want daarbij wordt in sommige gevallen ook de eigen colistam gebruikt; de patient loopt dan groot gevaar dezen te verliezen, waardoor het weerstandsvermogen van den darm vermindert. 't Is daarom ten zeerste aan te bevelen in dergelijke gevallen steeds de faeces nauwkeurig te kontroleeren.

II. Terwijl we in 't voorgaande de omstandigheden, waaronder de fakultatieve darmbakteriën pathologische beteekenis krijgen, hebben nagegaan, rest ons nu nog datzelfde te onderzoeken voor de obligate darmbewoners: de vraag dus, of er *endogene infekties* bestaan van coli, enterococcus of butyricus immobilis.

We staan hier voor een kwestie, die niettegenstaande bijna ontelbare onderzoekingen nog steeds niet tot oplossing is gebracht. Eenerzijds is 't zeker, dat bakteriën uit dezelfde groep als, misschien zelfs identiek met de drie genoemde, de oorzaak kunnen zijn

van infektieuze enteritides, d. w. z. van ektogene infekties. Zoo wordt de enteritis follicularis van FINKELSTEIN [16], de colicolitis van ESCHERICH en PFAUNDLER [17] door een virulente colisoort, de door THIERCELIN [18] beschreven enteritides en waarschijnlijk de streptokokkenenteritis van HIRSH-LIBMAN [19], NOBÉCOURT [19] en BOOKER [19] door een virulenten enterococcus, de door TISSIER [20] beschreven enteritiden door een virulenten butyricusbacil veroorzaakt. Anderzijds is 't zeker, dat coli, enterococcus en misschien andere bacillen bij diarrhoe uit chemische oorzaken in virulentie toenemen (ESCHERICH [21], THIERCELIN [18] en mijn eigen onderzoekingen [1])). 't Is dan ook niet te verwonderen, dat men in het begin talrijke vergissingen begaan heeft; 't meest sprekend is 't geval van EMMERICH [22], dat ik al eerder heb besproken [1]). Terwijl men nu bij volwassenen bij de verschillende darminfekties specifieke mikroben heeft gevonden, tast men bij die der zuigelingen, met uitzondering van de zooeven reeds genoemde gevallen en enkele andere, volkomen in 't duister. Vooral van Fransche zijde werd tot ± 1898 in alle gevallen van zomerdiarrhoe, cholera infantum,

1) Zie pag. 224 e. v.

enz., waarbij een min of meer virulente colibacil geisoleerd kon worden, gesproken van een „infection colibacillaire" (LESAGE[23] en zijn leerlingen). De toepassing der GRUBER'sche agglutinatiereaktie bracht reeds meer licht; in Frankrijk heeft NOBÉCOURT[24], in Duitschland PFAUNDLER[25] aangetoond, dat deze reaktie in zeer vele dier gevallen ontbreekt of zeer zwak is; ze beschouwden dan alleen die gevallen als door coli veroorzaakt, waarbij de agglutinatiereaktie sterk positief uitviel. JATTA[26] toonde aan, dat ook normaal serum vaak coliagglutinatie vertoont, zoodat men als positief alleen mag beschouwen een sterkte van meer dan 1 : 100. De onderzoekingen van BURK[27] en KLIENEBERGER[28] in 1907 eindelijk hebben de algeheele onbetrouwbaarheid der genoemde reaktie bewezen, daar ze normaliter soms zelfs zeer sterk, bij infekties, waarvan bact. coli zeker de oorzaak is, vaak vrij zwak werd gevonden. Bovendien, al was dit alles niet zoo — SITTLER[29] wijst hierop ook al — dan zou toch een positieve reaktie nog niet bewijzen, dat bact. coli de prima causa is, want 't is wel zeker, dat bij ernstige slijmvliesaandoeningen de darmbakteriën (dus ook coli) in het bloed kunnen overgaan;

het organisme zal dan tegen die mikroben antistoffen vormen, ook al hebben ze met de ziekte zelf niets uitstaande. Na al die jaren zijn we dus nog niet verder, dan dat we weten, dat bij alle soorten diarrhoeën (chemische of infektieuze) de colibacil virulent wordt en dus sekundair zeer zeker pathologische beteekenis kan en zal krijgen. Als primaire oorzaak moeten we waarschijnlijk in de meeste gevallen met Finkelstein[30] en Sittler[29] een alimentaire intoxikatie aannemen.

Precies 't zelfde moet gezegd worden van de enteritides, die door enterococcus of perfringens heeten veroorzaakt te zijn; voor zoover 't geen ektogene infekties zijn, is 't voorloopig niet uit te maken, of een chemische of alimentaire stoornis, of een spontaan (?) virulent worden dezer bacillen de prima causa is; voorloopig is echter 't laatste 't minst waarschijnlijk.

2°. *Buiten den darm.* Bij de meest verschillende infekties heeft men als oorzaak darmbakteriën aangetroffen. Wanneer we ons echter herinneren, wat we vroeger zeiden over de verbreiding der darmbakteriën in de natuur, dan is het duidelijk, dat we uit het vinden dezer mikroben nog volstrekt niet mogen besluiten, dat

de darm als porte d'entrée der infektie is te beschouwen. Allereerst moeten we dus de mogelijkheid eener enterogene infektie onder bepaalde omstandigheden en daarna de meerdere of mindere waarschijnlijkheid bij de afzonderlijke gevallen nagaan.

Om vanuit den darminhoud in de verschillende organen te komen, kunnen de bakteriën twee wegen inslaan, n. l. óf rechtstreeks door darmwand en verdere weefsels, óf eerst door het darmslijmvlies in bloed of chylusvaten en daarna langs de bloedbaan in de organen. Nu is 't een oud bekend feit, dat bloed en organen onder gewone omstandigheden steriel worden gevonden; de bakteriën vinden dus op hun weg tegenstanden, die hen het verder doordringen beletten. We moeten nu onderzoeken, waardoor deze onder physiologische omstandigheden gevormd worden, om daaruit te kunnen afleiden, door welke afwijkingen de darmbakteriën de gelegenheid krijgen, zich in andere organen te nestelen.

a. Darmwand. 't Spreekt vanzelf, dat in de eerste plaats de vraag rijst: is het darmslijmvlies onder alle normale omstandigheden in staat, de darmbakteriën in hun geheel tegen te houden? Vanaf de mededeelingen

van RIBBERT[31] en BIZZOZERO[32] in 1885, dat ze bij het normale konijn bakteriën, resp. in den darmwand en in de mesenteriale lympklieren, hebben gevonden, tot de publikatie van PAWLOWSKY[33] in het begin van 1909, die een doordringen van kleine hoeveelheden bakteriën tot in de bloedbaan aanneemt, hebben ontelbare onderzoekers op alle mogelijke wijzen getracht deze vraag tot oplossing te brengen. Voor de oudere onderzoekingen verwijs ik naar de nagenoeg volledige litteratuuroverzichten en kritieken van NEISSER[34] in 1896 en SCHOTT[35] in 1901; beide komen daarbij tot de konklusie, dat nog geen onderzoeker „einwandsfrei" heeft bewezen, dat de totaal onbeschadigde darmwand bakteriën doorlaat. Terecht zegt LUBARSCH[36], die deze kritieken bespreekt, dat een dergelijk bewijs niet te leveren is; daartoe zou noodig zijn, den geheelen darm van eenige dieren mikroskopisch in seriekoupes te onderzoeken, waarbij dan alleen die gevallen als bewijzend zouden zijn te beschouwen, die ook niet 't kleinste epitheeldefekt vertoonden. Tot een dergelijk reuzenwerk zal wel geen onderzoeker zich laten vinden, temeer daar 't daarbij om een louter theoretische kwestie gaat; voor de praktijk behoeven

we alleen te weten, of de darmwand van een gezond dier, die dus waarschijnlijk voortdurend aan minimale laezies is blootgesteld, de mikroben doorlaat. Alle latere onderzoekers hebben hun taak dan ook in dien zin opgevat, en komen bijna eensluidend tot de konkluzie, dat er nu en dan kleine hoeveelheden doordringen; slechts over de kwantiteit bestaat verschil van meening. Alleen MANNELLI[37] en REMLINGER[38], die resp. bij konijnen en muizen experimenteerden, kwamen tot negatief resultaat; de onderzoekingen van den eerste bewijzen echter niets, hij bracht prodigiosusbacillen in het rectum en vond ze na korten tijd niet in de organen terug; als de darmwand doorlaatbaar is, zal dit toch zeker 't moeilijkst in het rectum te konstateeren zijn, met zijn geringe oppervlakte en de weinige kans op physiologische laesies; wel is door verschillende onderzoekers (HESS[39], UFFENHEIMER[40], DIETERLEN[41] e. a.) aangetoond, dat bakteriën vrij snel van uit 't rectum naar hoogere darmgedeelten gaan, maar juist van prodigiosus weten we, dat hij zeer spoedig in den dunnen en dikken darm afsterft, zoodat hij waarschijnlijk niet eens door het darmslijm tot op 't epitheel kan doordringen.

Pathologische beteekenis krijgen echter onder normale omstandigheden de ingedrongen bakteriën nooit; de overige, hieronder te bespreken, verdedigingsmiddelen zijn zelfs bij zwakke individuën en kinderen nog volkomen in staat de enkele mikroben te overwinnen. Toch schijnt er één geval te zijn, dat hierop een uitzondering maakt: NOCARD[42] en eenige jaren later ROGOZINSKY[43] hebben tijdens de vetresorptie bij honden en katten vrij groote hoeveelheden bakteriën in chylus en lymphklieren gevonden. Wel konden NEISSER[34] en KLIMENKO[44] dit niet bevestigen, maar FICKER[45] heeft in een reeks zeer nauwkeurige proeven aangetoond, dat de laatsten wel gelijk hebben, voorzoover het 't volwassen dier betreft, maar bij zeer jonge dieren vond hij steeds eenige uren na de vetvoeding bakteriën in bloed en organen; waarschijnlijk heeft er dus tijdens de vetresorptie een versterkte bakteriedoorgang plaats, waartegen alleen gezonde, volwassen dieren zich voldoende beschermen kunnen, maar jonge (FICKER[45]) en zwakke (NOCARD[42] en ROGOZINSKY[43]?) dieren niet.

Nog sterker wordt dit bij 't dorstend dier (HOLLE[46]), in hongertoestand (FICKER[47], MORO[48]), bij oververmoeidheid (FICKER[49]), anaemie (BUCCO[50]) en vooral bij veneuze

stuwing en darmokkluzie (OKER BLOM[51], KLECKI[52], MAKLEZOW[53], ROGER-GARNIER[54]); dan zijn de bakteriën ook bij volwassen en gezonde dieren in bloed, organen en peritoneaalvocht aantoonbaar.

'**t** Sterkst is natuurlijk deze overgang bij pathologische toestanden, wanneer het darmslijmvlies ernstig beschadigd is, dus bij de verschillende darminfektieziekten en bij darmulcera of darmnekrose; dit spreekt zoozeer vanzelf, dat ik er niet verder op behoef in te gaan.

Een laatste faktor is tenslotte nog gelegen in de bakteriën zelf; van verscheidene pathogene mikroben is bewezen, dat ze door den darmwand heengaan, vóórdat en vaak zónder dat ze makroskopisch aantoonbare laezies veroorzaken; zoo heeft KOCH[55] dit voor anthrax, PONFICK[56] voor tuberkelbacillen bewezen.

b. Lymphklieren. Zooals we in het voorgaande zagen, is eenerzijds aangetoond, dat de dierlijke organen steriel zijn, anderzijds, dat darmbakteriën, zij 't ook in geringe hoeveelheden, geregeld door het darmslijmvlies heendringen; 't organisme is dus op andere wijze in staat zich er tegen te verdedigen. Door verscheidene onder-

zoekers (ROGOZINSKI[43], KLIMENKO[44], SELTER[57] e. a.) zijn nu vrij geregeld bakteriën in de mesenteriale lymphklieren gevonden; voorzoover ze dus in de lymphbanen van het darmkanaal overgaan, zijn de lymphklieren voldoende om hun verder voortgaan te beletten. Belangrijk is deze weg alleen voor pathogene mikroben, vooral voor de aetiologie der lymphkliertuberculose; voor de pathologische beteekenis der gewone darmbakteriën is 't van geen gewicht, ik zal er dus niet verder op ingaan.

c. *Baktericide stoffen* in bloed en weefsels. Behalve in de lymphbanen, kunnen de bakteriën, eenmaal door 't darmslijmvlies gedrongen, in de bloedbaan overgaan, of in de submucosa en verder doordringen. In beide gevallen vinden ze daar baktericide stoffen, waartegen ze niet bestand blijken te zijn. 't Duidelijkst komt dit uit bij de experimenten van UFFENHEIMER[40]. Deze onderzoeker kon geen der bakteriën, die hij in den darm bracht, in bloed of organen terugvinden, behalve bij pasgeboren konijntjes; daar hij 't bloed dezer laatste minder baktericied vond dan van volwassen dieren, veronderstelde hij, dat zijn negatief resultaat 't gevolg van 't alexingehalte van

het bloed was. Hij heeft toen op verschillende wijzen getracht 't serumalexine te absorbeeren, wat hem eindelijk bij konijnen is gelukt door inspuiten van geitenchromocyten; daarna heeft hij bij aldus behandelde konijnen zijn oorspronkelijke proeven met prodigiosus herhaald en kon toen de bakteriën wel in bloed en organen aantoonen.

Zooals we in het vorige hoofdstuk hebben besproken, acht SCHOTTELIUS[58] het nut der obligate darmbewoners ook daarin te bestaan, dat ze, door in kleine hoeveelheden in 't lichaam te dringen, 't organisme tot verhoogde alexinevorming aanzetten en 't aldus meer bestand doen zijn tegen andere bakteriën. De zooeven genoemde waarneming van UFFENHEIMER, dat jonge dieren veel minder alexine bezitten, zou hiermee in overeenstemming zijn. Voordat we echter dit verband mogen zoeken, moet nog aangetoond worden, dat de baktericide stoffen inderdaad vooral als reaktie op obligate darmbakteriën ontstaan. Is dit n. l. het geval, dan zal de werking 't sterkst tegen deze moeten zijn. Voorzoover ik heb kunnen vinden, zijn daarover nog nooit proeven genomen; ik heb daarom zelf bij een paar konijnen zulk een onderzoek verricht,

met positief resultaat. Ik erken dadelijk, dat 't nog over te weinig dieren loopt, om de zaak hiermee als afgedaan te beschouwen; pas wanneer herhaalde kontroleproeven tot dezelfde uitkomst mochten leiden, zijn we gerechtigd er vér-strekkende konklusies uit te trekken. Toch zal ik mijn eigen proeven in 't kort beschrijven, en hunne resultaten bespreken, daar de kwestie m. i. van groot belang is; men kan uit een positief resultaat, zooals ik heb gevonden, n. l. drie verschillende konklusies trekken: 1^{0}. blijkt er afdoende uit, dat de obligate darmbakteriën in 't bloed overgaan, want er heeft een immunisatie-proces plaats gehad, wat niet mogelijk is, zoolang de bakteriën nog in den darm vertoeven, 2^{0}. wordt de opvatting er door bevestigd, dat de darm werkelijk obligate bakteriën herbergt, die bij 't dier behooren, en die niet, zooals nog door velen wordt aangenomen, aan voortdurende verandering onderhevig zijn, en 3^{0}. wordt de bovengenoemde stelling van SCHOTTELIUS er door bewezen.

Voor mijn onderzoek heb ik alle bakteriën gebruikt, die ik van den gereinigden darmwand van konijn *22* en *23* heb geïsoleerd; het eerste was een normaal konijn, dat bij de sektie geen enkele afwijking vertoonde, het

tweede daarentegen, zooals uit het sektieverslag[1]) blijkt, een tuberkuleus geïnfekteerd dier. Van beide dieren heb ik serum gebruikt, verkregen door steriele verbloeding uit een art. carotis, resp. serum N_1 en T[2]) en een kontroleserum N_2, afkomstig van een volkomen normaal konijn. De techniek der verbloeding was als volgt: Na scheeren, reinigen en desinfekteeren der huid wordt de carotis ruim blootgelegd, over een afstand van 6 à 8 cM. losgepraepareerd en aan 't perifere einde met twee dicht bij elkaar geplaatste pincetten gepakt. Tusschen beide pincetten wordt 't bloedvat doorgesneden en met 't centraal gelegen pincet in een steriel cylindervat gehouden, daarna wordt met een fijn schaartje in het bloedvat een knoopsgat geknipt, waaruit 't bloed met een flinke straal spuit. Volgens mijn ervaring verkrijgt men op deze wijze vlugger en meer bloed dan anders, terwijl ik nog nooit een infektie heb waargenomen.

Wat de stammen betreft, vond ik dus bij konijn *22* in 't darmslijm C^{43} en C^{44}, colibacillen, Enter.^{5}, een enterococcustype, en in 't coecum mesent. vulg. en boutvuurbacil, de laatste twee in zeer geringe hoeveelheid, en, zooals ik vroeger[3]) opmerkte, waarschijnlijk als gevolg eener slechte reiniging van de darmoppervlakte; bij konijn *23* de colistam C^{45}, Enter^{3} en bovendien in vrij groote hoeveelheid vijf andere bacillen, waaruit blijkt, dat bij dit konijn de physiologische darmdesinfektie veel te wenschen overliet[4]).

Ik heb achtereenvolgens de agglutineerende, groeiremmende en baktericide werking nagegaan; de resultaten

---

1) Protokol 23. 2) Zie Bijlagen. III.
3) Pag. 159. 4) Pag. 358.

zijn in de desbetreffende tabellen[1]) bijeengebracht. De *agglutinatie* heb ik makroskopisch (tabel 1 en 5) en mikroskopisch (tabel 2 en 6) onderzocht. Serum N_1 bezit agglutininen tegen de beide eigen colistammen en den enterococcusstam; daar ik te weinig serum had, heb ik niet met den boutvuurbacil geëxperimenteerd. Serum T agglutineert evenzeer den eigen colistam, echter veel zwakker dan N_1, op den enterococcus werkt 't niet. Serum N_2 eindelijk werkt twijfelachtig op de stammen uit 't eerste, zeer zwak op die van het tweede konijn, zoodat er een sterk verschil met N_1, een zwak met T valt te konstateeren, terwijl juist de bacillen uit dit laatste konijn beter agglutineerbaar blijken. Zeer bewijzend is echter, tenminste voorzoover de colibacillen betreft, de heele reaktie niet, zooals we reeds eerder bespraken[2]).

Om de *groeiremming* na te gaan voegde ik aan schuin gestolde agarbuisjes telkens $^1/_2$ cM^3. serum toe, liet deze 24 uren zoo staan, dat de geheele oppervlakte met het serum in aanraking kwam, entte vervolgens en zette de buisjes rechtop in de broedstoof. Na 24 uur werden dan de resultaten nagegaan; ze zijn in de tabellen 3 en 7 opgenomen, waarin de groeisterkte op de agar en in het serum afzonderlijk staan opgegeven. De meer of minder sterke groei op agar is natuurlijk zeer subjektief en daarom weinig bewijzend; de algeheele groeiafwezigheid in 't serum (behalve C^{43} uit colon) daarentegen zeer duidelijk, te meer daar er in serum T een sterke groei plaats had. Op bac. mesent. had 't serum geen invloed, reden te meer om dezen voor een toevallige verontreiniging aan te zien. Op de colibacillen is de werking zeer duide-

1) Bijlagen. III. 2) Pag. 376.

lijk, echter weinig minder sterk, dan van het andere normale serum. Op den enterococcus is er een even duidelijke werking te zien, veel sterker dan van 't kontroleserum. Zeer merkwaardig is eindelijk, dat 't T-serum niet den minsten invloed uitoefent, noch op de eigen bakteriën (tab. 7), noch op die uit 't andere konijn (tab. 3), temeer opmerkelijk, omdat uit tabel 7 blijkt, dat 't kontrole-normaalserum wel een zwakke werking op de colibacillen uit den darm van 't t. b. c.-konijn bezit.

Tenslotte heb ik van alle drie sera de *baktericide* werking nagegaan. Daar de sera al wat oud waren geworden (4 à 5 dagen), bestond de mogelijkheid, dat 't zijn komplement kwijt was, daarom heb ik na inaktivatie versch caviaserum toegevoegd. Ik was toen genoodzaakt kontroleproeven met caviaserum alleen te doen, waarvan de 3e hoofdkolom in tabel 4 en 8 de resultaten aangeven. De proef werd als volgt ingericht: Een 10 uur oude bouillonkultuur werd in 5 porties van 2 cM^3. verdeeld (natuurlijk alles in steriele buisjes en met steriele pipetten) en daaraan resp. toegevoegd: 5 dr. van 't te onderzoeken serum en 1 dr. komplement, of alleen 1 dr. komplement. De buisjes werden daarna 2 uur in de broedstoof geplaatst, met physiol. zoutopl. tot 20 cM^3. aangevuld, en uit elk agarplaten in 2, resp. 3 verdunningen gegoten. De eerste verdunning was 1 oese op 10 cM^3. agar[1]), de tweede 0,1 cM^3. in 10 cM^3. agar, de derde evenals de tweede. Vierentwintig uren na de enting werd 't aantal kolonies geteld.

De resultaten, zooals ze in tabel 4 zijn weergegeven, zijn duidelijk; beide colistammen worden door 't eigen

1) De oese was geijkt op 2,2 mg.

serum gedood; van serum N_2 is misschien eenige werking merkbaar, zoo ook van 't caviaserum; merkwaardig is weer de werking van serum T, dat den groei hoogstens iets bevordert. De resultaten met den enterococcus verkregen zijn heel anders; serum N_2 werkt er sterk, serum T vrij sterk op; serum N_1 ('t eigen serum) werkt in één geval absoluut, in 't andere in 't geheel niet; waarschijnlijk moeten we daarbij òf aan een infektie denken, hoewel de kolonies volkomen op elkaar geleken en enkele mikroskopisch kokken bleken te zijn, òf aan 't telkens meenemen van een misschien geagglutineerd hoopje, waarop het serum zijn baktericide werking nog niet voldoende had kunnen uitoefenen. Mesentericus wordt zwak, boutvuurbacil iets sterker, beide alleen door eigen serum beïnvloed.

In tabel 8 is eenzelfde reeks proeven met de bacillen van konijn *23* opgenomen; ik heb daarbij nog een derde verdunning gemaakt, omdat mij dat wenschelijk leek na de resultaten bij de vorige reeks verkregen. Voor de vijf fakultatieve stammen is er misschien nog een zeer zwakke werking van 't eigen serum en serum N_1 waar te nemen, de verschillen liggen echter binnen de foutengrenzen. Op coli- en enterococcusstammen daarentegen blijkt 't eigen serum eer bevorderend te werken; in elk geval is van baktericidie absoluut geen sprake; serum N_1 daarentegen werkt ook hier duidelijk, vooral op de colistammen.

Wanneer we nu de resultaten resumeeren, dan is gebleken, dat normaal serum in 't algemeen „bakterienfeindliche" eigenschappen bezit, en dat deze zich bijzonder sterk tegen de *eigen obligate* darmbakteriën richten; de laatste werking is specifiek (tabel 1, 2 en

4) en zoo sterk, dat het serum in 2 uur tijds in een verdunning van 1 op 6 à 8 een bouillonkultuur van eigen colibacillen doodt. De bovengestelde vraag, met zijn belangrijke konklusies, moet dus bevestigend worden beantwoord.

Bovendien is ons gebleken, dat deze immuniteit verloren gaat, of tenminste zeer sterk vermindert, wanneer 't individu een infektie ondergaat; logisch volgt hieruit, dat een ziek individu veel meer kans loopt van uit zijn darm geïnfekteerd te worden. Dit laatste is destemeer klemmend, omdat, zooals we vroeger zagen, ook de auto-desinfektie in den darm bij verzwakking van 't individu vermindert, terwijl tevens is aan te nemen, dat ook 't doorgaan van bakteriën door 't slijmvlies vergemakkelijkt wordt.

We hebben dan nu in 't voorgaande gezien, dat van de drie verweermiddelen, die het organisme bezit tegen 't indringen der darmbakteriën, er een ('t darmslijmvlies) niet geheel afdoende werkt, de twee andere voor de gewone omstandigheden voldoende zijn. We moeten thans nog nagaan, wat er gebeurt, wanneer deze faktoren om de een of andere reden niet meer

voldoende werken. Deze laatste redenen kunnen zijn: 1°. virulentie der indringende bakteriën; 2°. onvoldoende werking of afwezigheid van de baktericidie van weefsel en bloed; 3°. sterke laezie van het darmslijmvlies, waardoor er te veel bakteriën doorgaan om spoedig gedood te kunnen worden.

1°. Reeds vroeger zagen we, dat sterk pathogene bakteriën van uit den intakten darm aanleiding kunnen geven tot een algemeene infektie; deze kwestie valt echter buiten 't geen ons bezighoudt. Bovendien hebben we in hoofdstuk III gezien, dat de obligate bakteriën in virulentie kunnen toenemen, en wel voornamelijk bij diarrhoeën, uit de een of andere oorzaak ontstaan, wanneer dus tevens de darmwand aan schadelijke invloeden is blootgesteld. 't Is dan ook onder zulke omstandigheden, dat er obligate darmbakteriën in infektiehaarden elders in het lichaam gevonden zijn, of op andere wijze een teeken van hun aanwezigheid in 't bloed gaven. Hiertoe behooren de coli-infekties of alleen colibakteriurie tijdens en na typhus abd., dysenterie, kinderdiarrhoe enz.

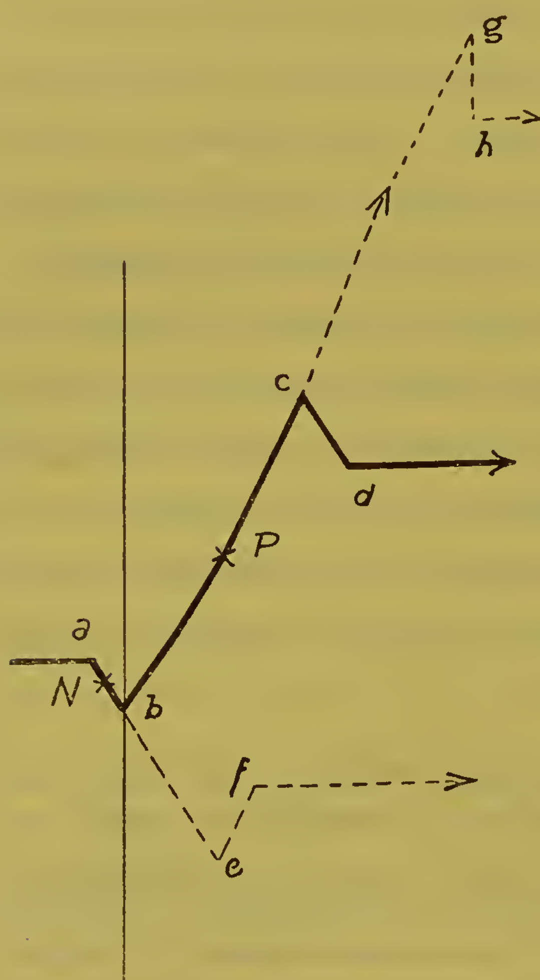
2°. Het verminderen der baktericidie van 't serum heeft, zooals we reeds zagen, plaats bij alle toestanden,

die 't weerstandsvermogen van 't organisme verzwakken; dus in 't algemeen bij ziektetoestanden. Natuurlijk moet men niet verwachten bij al deze toestanden in bijzondere mate enterogene infekties te zien optreden, daar 't geheele organisme dan verzwakt is en dus tegen alle invloeden verminderd weerstandsvermogen bezit; 't is slechts een van de vele uitgangspunten, vanwaar de talrijke grootere en kleinere infekties b. v. bij scrofulose, diabetes, ernstige anaemie, enz. uitgaan.

Er is echter nog een bijzonder geval, waarbij de baktericidie is verminderd, dat is n. l. tijdens de z. g. *negatieve phase* van WRIGHT [59], die ook onder invloed van bakterieresorptie vanuit den darm zou kunnen ontstaan:

Bekend is, dat 't organisme normaliter een zekere hoeveelheid immuunstoffen bezit; wanneer nu cellige elementen in 't lichaam dringen, dan wordt een deel daarvan verbruikt, met 't gevolg dat 't aantal daalt. Als reaktie daarop begint vervolgens een nieuwe aanmaak van immuunstoffen, en wel zoo sterk, dat al spoedig 't oorspronkelijk aantal verre wordt overtroffen. Later neemt dan deze hoeveelheid weer af, maar blijft toch nog langen tijd boven het normale. Globaal wordt 't door bijgaande teekening duidelijk; bij *a* heeft 't indringen der cellige elementen plaats, 't aantal immuunstoffen daalt tot *b*, dan begint de reaktie en er heeft stijging plaats

tot *c*, in *d* is de voorloopige toestand bereikt. WRIGHT nu heeft aangetoond, dat wanneer er gedurende een negatieve phase opnieuw wordt geïnokuleerd, de afname der immuunstoffen blijft doorgaan, de positieve phase slechts kort duurt en de definitieve immunisatiehoogte veel kleiner wordt dan hij oorspronkelijk was; bij inokulatie op 't oogenblik *N* verloopt de reaktie volgens de lijn *Nbef*. 't Omgekeerde wordt waargenomen, wanneer men tijdens de positieve phase opnieuw inokuleert; bij inokulatie op 't tijdstip *P* verloopt de reaktie volgens de lijn *Pcgh*. De definitieve hoogte is dan veel hooger dan na eenmaal inokuleeren.



De zaak kan men zich als volgt voorstellen: Tijdens de negatieve phase heeft de gifwerking de overhand over de immuunstoffen; wordt er nu nieuw gif aan toegevoegd, dan krijgen we een kumulatie van gifwerking, waarop 't verzwakte organisme met zwakkere reaktie antwoordt. In de positieve phase is de gifwerking over-

wonnen en heeft plaats gemaakt voor een sekretie van immuunstoffen als reaktie op den gifprikkel; wordt nu opnieuw geïnokuleerd, dan wordt deze gifprikkel versterkt en krijgen we een kumulatie van immuunstoffensekretie.

Passen we deze feiten toe op 't doordringen van bakteriën door den darmwand, dan zien we, dat daarbij precies 't zelfde plaats heeft. Nu en dan gaan er kleine hoeveelheden darmbakteriën in de bloedbaan over; normaliter waarschijnlijk zoo weinig, dat er geen noemenswaardige vermindering van immuunstoffen en dus geen negatieve en positieve phase ontstaat; wel gebeurt dit, wanneer er een sterke overgang plaats heeft; dan kan 't dus voorkomen, dat tijdens een negatieve phase een nieuwe bakterieovergang plaats heeft en dus de fatale kumulatieve werking optreedt; gaat dit eenige keeren door, dan zullen tenslotte de bakteriën de overhand krijgen, zich gaan vermeerderen en aldus septichaemie verwekken. Op die wijze alleen wordt 't verklaarbaar, dat er een coliseptichaemie optreden kan van uit een darmulcus of een cholecystitis enz., door den eigen colistam veroorzaakt, niettegenstaande 't lichaam normaliter gewoon was aan een voordurend overwinnen van dezen zelfden stam.

3°. Tenslotte hebben we een sterke laezie van den darmwand genoemd. Na alles wat in 't voorgaande gezegd is, behoeft 't geen betoog meer, dat zulk een laezie oorzaak kan worden van enterogene infekties, zelfs als 't lichaam nog zijn normale weerstandsvermogen heeft behouden.

Onder de drie genoemde voorwaarden en de kombinaties daarvan kunnen darmbakteriën in 't organisme doordringen en pathologische beteekenis krijgen. De laatste kwestie, die we nu nog in 't kort te bespreken hebben, is, tot welke afwijkingen ze aanleiding kunnen geven, en welke voorwaarden daarbij vervuld moeten worden. Een overstroomen van 't bloed met een massa bakteriën geeft nog niet altijd aanleiding tot een septichaemie of een ziekteproces in een der organen. De voorwaarden voor 't eerste (de colisepttichaemie) hebben we hierboven reeds besproken (bij 2°.); om tot 't laatste, n. l. een ziekteproces in een der organen, aanleiding te kunnen geven, daarvoor is, zooals in de pathologie algemeen bekend is, een locus minoris resistentiae noodig, waar de bakteriën zich kunnen nestelen. De wegen, waarlangs ze zich daar-

heen begeven, zijn dan nog tweeërlei: n. l. òf langs de bloedbaan, òf rechtstreeks.

De haematogene infektie van organen vormt een apart hoofdstuk in de pathologie; ik behoef hierop niet verder in te gaan, nu ik eenmaal de mogelijkheid heb aangegeven, dat darmbakteriën zich tijdelijk in groote hoeveelheden in de bloedbaan kunnen bevinden. Tot deze rubriek behooren de meeste enterogene infekties; wanneer we in een haard darmbakteriën vinden, en er is anamnestisch een darmlaezie te eruëeren, dan kunnen we met groote waarschijnlijkheid tot de genoemde aetiologie besluiten. Zoo zijn beschreven enterogene osteomyelitis, strumitis, pleuritis, pneumonie, pankreatitis, zelfs endocarditis, enz.

Minder bekend en juist bij de enterogene infektie belangrijk is de direkte weg. Voornamelijk voor de aetiologie der peritonitides en cystitides is deze van gewicht.

Peritonitis. Zeker enterogeen zijn die peritonitides, welke in aansluiting aan een darmperforatie ontstaan; men vindt in zulke gevallen dan ook coli en darmanaëroben òf in reinkultuur, òf gemengd met andere

vaak in den darm voorkomende bakteriën. Maar ook in talrijke andere gevallen, vooral van lokale peritonitis, zijn analoge bakterieverhoudingen gevonden; juist dit lokale wekt het vermoeden, dat we met een direkt doortreden van bakteriën te doen hebben. 't Gaat echter niet aan, om in dergelijke gevallen met zekerheid van een enterogene infektie te spreken; 't spreekt toch vanzelf, dat bij een op andere wijze ontstane peritonitis zeer licht sekundair darmbakteriën in het exsudaat zullen overgaan. Terwijl men vroeger meestal coli in reinkultuur vond, heeft men met de veel verbeterde techniek (vooral sedert de onderzoekingen van TAVEL en LANZ[60], die hierop in 't bijzonder de aandacht hebben gevestigd) steeds meer talrijke andere bakteriën gevonden, waarvan men niet met zekerheid de herkomst kan bepalen. In de meeste gevallen zal men dan ook slechts de aetiologie kunnen gissen. Natuurlijk kan ook het serumonderzoek in zulke gevallen geen uitsluitsel geven. 't Blijft echter ten zeerste gewenscht experimenteel na te gaan, onder welke voorwaarden bij lichtere darmlaezies peritonitis kan ontstaan. Een mooi uitgangspunt vormt daarbij de mededeeling van CUSHING en LIVINGOOD[12], dat ze

bij lokale peritonitides, van hoogere darmgedeelten uitgaande, vooral streptokokken (enterococcus?), bij die van lagere deelen vooral bact. coli hebben gevonden.

Cystitis. Bij de cystitides zal ik nog iets langer stilstaan, omdat daarbij experimenteel met zekerheid de direkte weg van uit den darm is aangetoond.

KROGIUS[61] was de eerste, die op de mogelijkheid eener enterogene infektie bij de cystitides heeft gewezen, en die daardoor in den grooten chaos van onderzoekingen eenheid bracht. Hij toonde aan, dat het *bact. non liquefaciens* BOUCHARD[62], de *bactérie septique de la vessie* van CLADO[63], de *bactérie pyogène* van MORELLE[64], de *coccobacillus pyogenes* ROVSING[65] en de *urobacillus non liquefaciens* ALBARRAN-HALLÉ[66] alle identiek zijn met den colibacil, de darmbakterie bij uitnemendheid. Bovendien bleek de bacil, die naast coli 't meest frequent bij cystitis wordt gevonden, de *urobacillus liquefaciens*, identiek met den *proteus vulgaris* te zijn, die bij sterke rotting in den darm geregeld wordt gevonden. Alle latere onderzoekers hebben de resultaten van KROGIUS kunnen bevestigen, zoodat we wel kunnen beweren, dat de meerderheid der cystitides door darmbakteriën veroorzaakt

wordt. De wijze, waarop dit geschiedt, kon echter nog vierledig zijn: 1°. langs de urethra, 2°. langs de ureteren, 3°. langs de bloedbaan, 4°. direkt door het subperitoneale bindweefsel.

1°. Dat een geïnfekteerde katheter of een steriele katheter langs de geïnfekteerde urethra bakteriën in de blaas kan brengen, is luce clarius. De vraag is: kunnen bakteriën uit zichzelf langs de gezonde urethra in de blaas doordringen. REYMOND[67] en VAN CALCAR[68] vonden beide 't achterste gedeelte der urethra steeds steriel, trots het groote aantal coli- en andere bakteriën, dat in den urethramond aanwezig was. De laatste heeft bovendien bij verscheidene cystitispatienten eenige uren na de miktie steeds bijna de geheele urethra steriel gevonden.

2°. Van uit een ontstekingshaard in de nier kan natuurlijk de blaas geïnfekteerd worden. Over de vraag echter, of ook door de onbeschadigde nier bakteriën uit de bloedbaan in de urine kunnen komen, zijn de onderzoekers 't nog niet eens. WYSSOKOWITSCH[69] kon de bakteriën, die hij in de bloedbaan bracht, nooit in de urine vinden. Hij heeft daarbij echter niet in aanmerking genomen het later bekend geworden feit,

dat de mikroben in de gezonde blaas te gronde gaan. POSNER en LEWIN[70] vonden de bakteriën wel terug, als ze maar de voorzorg namen, de urethra eenigen tijd te voren te onderbinden. OPITZ[71] heeft in 1898 een uitvoerig litteratuuroverzicht gegeven en konkludeert daaruit en uit eigen onderzoekingen, dat de normale nier voor bakteriën doorlaatbaar is. Ook VAN CALCAR[68] heeft van 19 keeren 6 keer bakteriën uit een ureterfistel gekweekt, en wel zoo spoedig na de inspuiting, dat van een ernstige laezie geen sprake kon zijn. Alle latere onderzoekers, behalve WYSSOKOWITSCH[72], bevestigen deze resultaten (zie ook 't kritisch overzicht van LUBARSCH[36]).

3°. Is het al moeilijk aan te toonen, dat bakteriën van uit de bloedbaan door de gezonde nier in de blaas komen, het bewijs te leveren, dat ze van daaruit direkt door den blaaswand gaan, is meestal slechts per exclusionem mogelijk. Wilde men 't rechtstreeks bewijzen, dan moest men de mikroben vroeger in de blaas, dan in de ureteren en te voren in de bloedbaan aantoonen en den direkten weg uitsluiten.

4°. Thans rest ons nog, den direkten weg te bespreken. Klinisch heeft men een enkelen keer waargenomen,

dat bakteriën van uit een ontstekingshaard naast de blaas in de urine overgingen. REYMOND[67] spoot een kultuur naast de blaas in en kon deze dan kort daarna in de urine aantoonen. In al deze gevallen is de haematogene weg echter niet voldoende uitgesloten, terwijl bij de klinische gevallen een voorafgaande perforatie niet onwaarschijnlijk is. VAN CALCAR[68], die in dezen de verdienste heeft, de vraag het scherpst gesteld te hebben, sloot bij zijn proeven de ureterale infektie uit, door ureterfistels aan te leggen; de blaas was matig gevuld en steriel, de urethra werd onderbonden. Na laezie van 't rectum kon ook hij, evenals POSNER en LEWIN[70], coli in het bloed aantoonen, terwijl de blaasinhoud steriel bleef. Nam hij echter de voorzorg de blaas vooraf sterk te dilateeren en met urine te vullen, dan werd deze spoedig geïnfekteerd, en wel gelukte het hem bij al zijn proeven de bakteriën eerst in de urine en pas daarna in het bloed aan te toonen. Zoo was dus ook de haematogene weg uitgesloten, en bleef slechts de mogelijkheid van direkte infektie over.

Deze experimenteele ervaringen verklaren verschillende klinische waarnemingen op ongedwongen wijze,

zoo o. a. het feit, dat de colicystitides der kinderen juist zoo vaak in aansluiting aan enteritis optreden; verder het veelvuldig samengaan dezer aandoening bij volwassenen met chronische obstipatie, enz.

Ik hoop in 't voorgaande duidelijk gemaakt te hebben, dat de belangrijkheid der darmflora voor de pathologie niet licht overschat kan worden. Toch heeft men niet 't recht, zoodra men ergens in een infektiehaard een obligate darmbakterie (coli, perfringens, bifidus, enterococcus) vindt, de enterogene oorzaak bewezen te achten; steeds moet men er zich van bewust zijn, dat bovendien het bewijs geleverd moet worden, dat de verweermiddelen, die het organisme normaliter tegen deze infekties bezit, verzwakt zijn.

LITTERATUUR.

---

1. KAST. Ueber die Bemessung der antiseptischen Wirkung des Magensaftes. Festschrift zur Eröffn. des Krankenh. zu Hamburg-Eppendorf. 1889.
2. STADELMANN. Ueber den Einfluss der Alkalien auf den menschlichen Stoffwechsel. Congress für innere Medicin. 1890. Münch. med. Wochenschr. 1890. Pag. 330.
3. BIERNACKI. Bemerkungen über die normale Darmfäulniss. Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 49. Pag. 87.
4. ZIEMKE. Ueber den Einflusz der Salzsäure des Magensaftes auf die Fäulnissvorgänge im Darm. Inaug.-Dissert. Halle. 1893.
5. MESTER. Ueber Magensaft und Darmfäulniss. Zeitschr. für klin. Medicin. Bd. 54. Pag. 44.
6. CASCIANI, l. c. pag. 171.
7. ROST. Ueber das Schicksal des Chinolins. Arb. a. d. kaiserl. Gesundheitsamte. 1899. Pag. 288.
8. SCHÜTZ, l. c. pag. 364.
9. VAN NOORDEN. Ueber die Ausnutzung der Nahrung bei Magenkranke. Zeitschr. für klin. Medicin. Bd. 17. Pag. 137, 452.
10. EISENSTADT, l. c. pag. 363.
11. ESCHERICH. Beiträge zur antiseptischen Behandlung der Magendarmerkrankungen des Säuglings. Therap. Monatshefte. 1887. Pag. 390.
12. CUSHING and LIVINGOOD, l. c. pag. 260.
13. SCHÖNENBORN, l. c. pag. 366.

14. STEELE, l. c. pag. 366.
15. HERTER. The common bacterial infections of the digestive tract and the intoxications arising therefrom. Journal of the Amer. med. Assoc. 1907. Vol. 48. n⁰. 12.
16. FINKELSTEIN. Zur Aetiologie der folliculären Darmentzündungen der Kinder. Deutsche med. Wochenschr. 1896. Pag. 608.
17. ESCHERICH und PFAUNDLER. Bact. coli commune, in KOLLE und WASSERMANN Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Bd. 2. Pag. 434.
18. THIERCELIN, l. c. pag. 262.
19. HIRSH-LIBMAN, NOBÉCOURT, BOOKER, ll. cc. pag. 263.
20. TISSIER. Etude d'une variété d'infection intestinale chez le nourrisson. Annales de l'Inst. Pasteur. 1905. Pag. 273.
21. ESCHERICH, l. c. pag. 151.
22. EMMERICH, l. c. pag. 262.
23. LESAGE. Contribution à l'étude du bact. coli commune. Semaine médic. 1892. Pag. 40.
Id. Des entérites infantiles et des races de colibacille. Ibidem. 1897. Pag. 383.
24 NOBÉCOURT. De la non-spécificité des infections gastro-intestinales des jeunes enfants. Soc. de biologie. 26 nov. 1898. Sem. medic. '98. Pag. 486.
25. PFAUNDLER. Zur Serodiagnostik im Kindesalter. Jahrbuch für Kinderheilk. Bd. 50. Pag 295.
26. JATTA. Untersuchungen über die Agglutination der Mikroorganismen der Coligruppe. Zeitschr. für Hygiene. Bd. 33. Pag. 185.
27. BURK, l. c. pag. 261, n⁰. 33.
28. KLIENEBERGER. Studien über Coliagglutinine. Deutsches Archiv für klin. Medic. Bd. 90. Pag. 267.

29. SITTLER, l. c. pag. 147.
30. FINKELSTEIN. Ueber alimentäre Intoxikation. Jahrbuch für Kinderh. Bd. 65. Pag. 1, 263; Bd. 66. Pag. 1.
31. RIBBERT. Ueber das Vorkommen von Spaltpilzen in der normalen Darmwand des Kaninchen. Deutsche med. Wochenschr. 1885. Pag. 197.
32. BIZZOZERO. Ueber das constante Vorkommen von Bakterien in den Lymphfollikeln des Kaninchendarms. Centralbl. für die med. Wissensch. 1885. Pag. 801.
33. PAWLOWSKY. Das Schicksal einiger pathogener Mikroben bei ihrem Eindringen in den Tierorganismus von ... dem Darmkanale, u. s. w., aus. Zeitschr. für Hygiene. Bd. 62. Pag. 433.
34. NEISSER. Ueber die Durchgängigkeit der Darmwand für Bakterien. Zeitschr. für Hygiene. Bd. 22. Pag. 12.
35. SCHOTT. Berechtigen die Erfahrungen zu der Annahme, dasz Bakterien die Wand des gesunden Magendarmkanals durchwandern können? Centralbl. für Bakter. I. Bd. 29. Pag. 239, 291.
36. LUBARSCH. Ausscheidung von Spaltpilzen aus dem Tierkörper. Ergebnisse der allgem. Pathol. Bd. 6. Pag. 29.
37. MANNELLI. Se sia possibele che i batteri risalgano dall' intestino retto alla bocca. Lo Sperimentale. 1907. Fasc. IV. Refer. in: Centralbl. für Bakt. I. Refer. Bd. 41. Pag. 630.
38. REMLINGER. La perméabilité du tube digestif de la souris. Compt. rend. de la Soc. de biol. 1909. Pag. 213.
39. HESS, l. c. pag 172.
40. UFFENHEIMER. Ueber die Durchgängigkeit der Wandungen des Magendarmkanales neugeborener Tiere für Bakterien. Archiv für Hygiene. Bd. 55. Pag. 1.

Idem. Wie schützt sich der Organismus gegen das Eindringen von Keimen vom Magendarmkanal aus? Münch. med. Wochenschr. 1907. Pag. 981.

41. DIETERLEN. Ueber das aufwärtswandern der Bakterien im Verdauungskanal. Centralbl. für Bakter. I. Orig. Bd. 45. Pag. 385.

42. NOCARD. Influence des repas sur la pénétration des microbes dans le sang. Soc. de biol. 9 févr. 1895. Sem. médic. 1895. Pag. 63.

43. ROGOCINSKY. Ueber die physiologische Resorption von Bakterien aus dem Darm. Bull. internat. de l'Acad. des sciences de Cracovie. 1902. Pag. 96.

44. KLIMENKO. Beitrag zur Frage über die Durchgängigkeit der Darmwand für Mikroorganismen bei physiologischen Verhältnissen. Zeitschr. für Hygiene. Bd. 48. Pag. 67.

45. FICKER. Ueber die Keimdichte der normalen Schleimhaut des Intestinaltraktus. Archiv fur Hygiene. Bd. 52. Pag. 179.

46. HOLLE. Beitrag zur Frage der Durchgängigkeit der Magen- und Darmschleimhaut für nicht-pathogene Mikroorganismen. Centralbl. für Bakter. I. Orig. Bd. 44. Pag. 325.

47. FICKER. Ueber den Einflusz des Hungers auf die Bakteriendurchlässigkeit des Intestinaltraktus. Archiv für Hygiene. Bd. 54. Pag. 354.

48. MORO, l. c. pag. 364.

49. FICKER. Ueber den Einflusz der Erschöpfung auf die Keimdurchlässigkeit des Intestinaltraktus. Archiv für Hygiene. Bd. 57. Pag. 56.

50 BUCCO. Richerche sperimentali sulla penetrazione di batteri dall intestino. Giorn. di Medic. 1905. n⁰. 24.

Refer.: Centralbl. f. Bakter. I. Refer. Bd. 41. Pag. 629.
51. OKER BLOM. Beitrag zur Kenntnis des Eindringens des Bact. coli commune in die Darmwand. Centralbl. für Bakter. I. Bd. 15. Pag. 588.
52. KLECKI. Recherches sur la pathogénie de la péritonite d'origine intestinale. Annales de l'Inst. Pasteur. 1895. Pag. 710.
53. MAKLEZOW. Zur Frage der Durchgängigkeit der Darmwand für Bakterien bei Darmverschlusz. Wratsch. 1897. Refer.: Centralbl. für Bakter. I. Bd. 21. Pag. 939.
54. ROGER et GARNIER. Infection anaérobique du sang dans l'occlusion expérimentale de l'intestin. Compt. rend. de la Soc. de biol. 1906. Pag. 27.
55. KOCH. Experimentelle Studien über .... Milzbrand-infection durch Fütterung. Mitteil. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 2. Pag. 147.
56. PONFICK. Ueber die Entstehung und Verbreitungsweise der acuten Miliärtuberculose. Berl. klin. Wochenschr. 1890. Pag. 909.
57 SELTER. Bakterien im gesunden Körpergewebe und deren Eintrittspforten. Zeitschr. für Hygiene. Bd. 54. Pag. 363.
58. SCHOTTELIUS, l. c. pag. 362.
59. WRIGHT. Notes on the treatment of furunculosis, sycosis, and acne by the inoculation of a staphylococcus-vaccin. The Lancet. 1902. I. Pag. 874.
60. TAVEL und LANZ. Ueber die Aetiologie der Peritonitis. Mitt. a. d. Kliniken der Schweiz. Bd. I. Pag. 1.
61. KROGIUS. Recherches bactériologiques sur l'infection urinaire. Arch. de médec. experim. 1892. Pag. 378.
62. BOUCHARD. Communication au congrès de Londres. 1881. Citaat: BAART DE LA FAILLE. Bacteriurie bij febris typhoidea. Proefschrift. Utrecht. 1895.

63 CLADO. Etude sur une bactérie septique de la vessie. Thèse. Paris. 1887.
64. MORELLE Etude bactériologique sur les cystites. La Cellule. T. 7. Pag. 241.
65. ROVSING. Citaat KROGIUS [61].
66 ALBARRAN et HALLÉ. Note sur une bactérie pyogène et son rôle dans l'infection urineuse. Bull. de l'Ac. de médec. 1888. Pag. 310.
67. REYMOND. Citaat naar GUYON. Leçons cliniques sur les maladies des voies urinaires. 1897. Bd. II. Pag. 21.
68. VAN CALCAR. De aetiologie der infectieuse cystitis. Nederl. Tijdschrift voor Geneeskunde. 1899. II. Pag. 1188.
Idem. L'Etiologie de la cystite infectieuse. Annales des maladies des voies urinaires. 1898.
69. WYSSOKOWITSCH. Ueber die Schicksale der im Blut injizierten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. Zeitschr. für Hygiene. Bd. 1. Pag. 3.
70. POSNER und LEWIN. Ueber Autoinfection intestinalen Ursprungs. Wien. klin. Wochenschr. 1895. Pag. 133.
71. OPITZ. Beiträge zur Frage der Durchgängigkeit von Darm und Nieren für Bakterien. Zeitschr. für Hygiene. Bd. 29. Pag. 505.
72. WYSSOKOWITSCH. Ueber die Passierbarkeit der kranken Nieren für Bakterien. Ibid. Bd. 59. Pag. 1.

BESLUIT.

Met opzet heb ik aan het hoofd dezer bladzijde het woord „samenvattingen" vermeden, omdat het ondoenlijk zou zijn, alles, wat ik in dit proefschrift heb besproken, in eenige korte woorden samen te vatten; er is daarvoor te veel ter sprake gekomen.

Toch wil ik verschillende gevolgtrekkingen nog eens herhalen.

Voorop stel ik dan, dat 't voor de kennis van de beteekenis der darmflora noodzakelijk is, een onderscheid te maken tusschen *obligate* en *fakultatieve* darmbewoners. Ik heb in tegenstelling met vele onderzoekers aangetoond, dat een dergelijke onderscheiding zeer goed doorvoerbaar is, wanneer men slechts scherp onderscheidt, wat onder deze woorden verstaan moet worden.

Onder *obligate* darmbakteriën moeten we verstaan

dezulke, die met het darmepitheel in wisselwerking zijn getreden; ze vinden in tegenstelling met *alle* andere bakteriën gunstige levensvoorwaarden op het darmepitheel en blijven in volle groeikracht, ook wanneer ze niet met de spijsbrij worden aangevoerd. Alle overige min of meer toevallige darmbewoners vormen de fakultatieve darmflora.

De *obligate* darmbakteriën hebben enkele voor hun beteekenis in den darm zeer gewichtige eigenschappen gemeen:

ze bezitten een bijzonder groot aanpassingsvermogen aan alle mogelijke voedingsvoorwaarden;

ze zijn min of meer sterke zuurvormers, vergisten de koolhydraten, maar laten de hoogere eiwitten onaangetast;

ze komen in een virulente modifikatie voor.

Physiologische beteekenis hebben de *obligate* darmbakteriën hoofdzakelijk door hun antagonistische werking tegenover andere bakteriën, voornamelijk rottingsmikroben, terwijl ze door hun zuurproduktie den darminhoud tot een minder geschikten voedingsbodem voor vele pathogene mikroben maken.

Onder de *fakultatieve* darmbakteriën hebben alleen

die mikroben physiologische beteekenis, welke een cellulosesplitsend ferment afscheiden.

Zoowel de steriliseerende werking van het darmslijmvlies als de eigenaardige wisselwerking tusschen dit slijmvlies en de obligate flora is een tot nu toe nog niet nader te definieeren *specifieke* epitheelcelfunktie.

Het darmslijmvlies is onder physiologische omstandigheden doorlaatbaar voor bakteriën, die zich in het darmslijm bevinden; de mesenteriaallymphklieren en de immuunstoffen van het bloed zijn echter voldoende om verder doordringen in het organisme te beletten.

Met zekerheid kunnen we aannemen, dat vele enteritides toxisch, hetzij alimentair of anderszins, ontstaan, waarbij sekundair de obligate darmbakteriën virulent worden en op deze wijze den toestand verergeren; welk percentage van alle enteritides op deze wijze ontstaat kan zelfs nog niet bij benadering worden vastgesteld.

De enterogene infekties geschieden én langs de bloedbaan, én langs de lymphbaan, én direkt door de verschillende weefsels heen.

BIJLAGEN.

I. PROTOKOLLEN.

Het experimenteel onderzoek bepaalde zich tot faeces en darminhoud van 37 konijnen en 5 honden. Daar de meeste onderzoekingen bij twee, soms drie, dieren op dezelfde wijze werden verricht, heb ik enkele uitgelaten, voorzoover ze geen afwijkende resultaten opleverden. Zoo neem ik van 5 normale konijnen 3 (Nos. 1, 4, 22) op, van 10 hongerkonijnen 6 (Nos. 2, 3, 5, 6, 7 en 19), van 9 konijnen met eenzijdige, niet-steriele voeding 5 (Nos. 8, 9, 10, 11, 13), van 10 konijnen met steriele voeding 6 (Nos. 12, 14, 15, 16, 17, 18), van 2 normale honden 1 (No. 1); de overige zijn alle opgenomen.

Wat den gang van 't onderzoek betreft, daarvoor verwijs ik naar deel 3, hoofdstuk I, pag. 139—144; voor de speciëele diagnostiek naar de desbetreffende gedeelten van hoofdstuk III en IV.

Zooals ik reeds in hoofdstuk I opmerkte, heb ik steeds ter kontrole een gekleurd mikroskopisch praeparaat gemaakt, waardoor ik me bij 't isoleeren zooveel mogelijk liet leiden. Toch heb ik dit alleen opgenomen bij de eerste drie konijnen, waarbij 't overige onderzoek zeer beperkt, feitelijk onvoldoende (alleen gelatine-strijkplaten) was; bij alle overige liet ik 't weg, daar 't tot noodelooze herhalingen aanleiding zou geven.

II en III. TABELLEN.

II. Tabel 1 behoort bij hoofdst. III, coligroep, pag. 187—196.
Tabel 2 behoort bij hoofdst. III, enteroc., pag. 228—231.
Tabel 3 behoort bij hoofdstuk V, pag. 337.
III. Alle acht tabellen behooren bij hoofdst. VI, pag. 386—390.

I. KONIJNEN.

Ie Reeks. Normale- en hongerkonijnen.

Konijn 1. Stevig, normaal konijn, wordt den 19en December verbloed.
Onderzoek op de aangegeven wijze.
Duodenum is leeg, 2e helft dunne darm bevat veel spijsbrij.

	MAAG.	DUODEN.	JEJ.-ILEUM.	COECUM.	APPENDIX.	COLON.	RECTUM.
Kulturen op de gelatine-strijkplaat.	bact. coli (C 1). bac. cloacae. bact. helvolum. bac. subtilis. bac. mesent. vulg. sarc. flava.	paracoli (C 2). bac. subtilis.	bact. coli (C 1). paracoli (C 2). bac. liquefac. bac. mes. vulg. „ „ fusc. staphyl. pyog. alb.	bact. coli (C 1). paracoli (C 2). bac. subtilis. bac. mes. vulg. staphyl. pyog. alb.	bact. coli (C 1). paracoli (C 2). bac. mes. vulg.	bact. coli (C 1). bac. subtilis.	bact. coli (C 1). bac. mes. vulg. „ „ fusc.
Kulturen in de buizen volgens HESSE-LIBORIUS.	boven bac. subtil., verder steriel.	bov. bact. subt. paracoli (C 2).	?	bov. bac. mes. vulg., dieper bact. coli (C 1).	bact. coli (C 1) en paracoli (C 2).	bov. bac. subt., verder C 1 en C 2.	bov. bac. subt. en mes. vulg., verder C 1.
Praeparaat naar GRAM-GÜNTHER.	hoofdzakelijk Gr. + staafjes, enkele Gr. — staafjes en Gr. + kokken, geen gistcellen.	niets te onderscheiden.	enkele Gr. + kokken, verder ongeveer evenveel Gr. — als Gr. + staafjes, vrij veel sporen.	als 't vorige.	geen kokken, ongeveer 2 × zooveel Gr. — als Gr. + staafjes.	enkele kokken, overigens als 't vorige.	geen kokken, nog meer Gr. — staafjes.

Konijn 2. Vrij stevig konijn, krijgt van 12 tot 19 December dagelijks subkutaan 200 cM.^{3} steriel physiologisch zout. Het wordt in een hok geïsoleerd, dat zooveel mogelijk steriel wordt gehouden, en waarin faeces en urine gemakkelijk wegvallen. Gewichtsafname van 2400 tot 2100 gram.

Den 9en December wordt het uit de carotis verbloed.

Onderzoek op de gewone wijze. Duodenum en dunne darm zijn geheel leeg, appendix evenzeer, coecum is slap, bevat weinig dikke spijsbrij, colon en rectum als bij normale konijnen. De maag bevat vele haren en wat houtvezels (van het hok vermoedelijk).

	MAAG.	DUODEN.	JEJ.-ILEUM.	COECUM.	APPENDIX.	COLON.	RECTUM.
Kulturen op de gelatine-strijkplaat.	bac. gastricus. bac. fluorescens. bac. subtilis. bac. megatherium.	bact. coli (C 3). bact. lact. aër. (C 4).	bact. coli (C 3). bact. lact. aër. (C 4). proteus vulg. bac. gastricus.	bact. coli (C 3). bact. lact. aër. (C 4). bac. subtilis. bac. asterosporus (?).	bact. coli (C 3). bac. subtilis.	bact. coli (C 3). bact. lact. aër. (C 4). bac. subtilis. bac. megatherium.	bact. coli (C 3). bac. subtilis.
Kulturen in de buizen volgens HESSE-LIBORIUS.	boven talrijke niet te isoleeren kolonies, rest steriel.	bact. coli (C 3) in de bovenste helft.	C 3 en C 4 bovenste helft, verder steriel.	boven subtilis daaronder C 3.	als 't vorige.	id.	id.
Praeparaat naar GRAM-GÜNTHER.	louter Gr. + bacillen en kokken, enkele gistcellen.	?	hoofdzakelijk Gr. + bacillen, enkele sporen hier en daar Gr. — bacillen.	vooral Gr. — bacillen, vrij veel Gr. + bacillen.	id., iets minder Gr. + bac.	id.	id.

Konijn 3. Jong, stevig konijn, gewicht den 12en December 2560 gram. Gedurende 10 dagen wordt het behandeld als konijn *2.*

Gewicht 22 Dec. 2040 gr.; op dien dag wordt het verbloed.

Onderzoek op de gewone wijze.

Darminhoud als bij *2,* misschien colon iets minder gevuld dan normaal.

	MAAG.	DUODEN.	JEJ.-ILEUM.	COECUM.	APPENDIX.	COLON.	RECTUM.
Kulturen op de gelatine-strijkplaat.	bac. mes. vulg. „ „ fusc. „ megather. staph. pyog. alb.	bact. coli (C 5).	bact. coli (C 5). „ „ (C 6). bac. fluorescens.	bact. coli (C 5). „ „ (C 6). bac. subtilis. bac. mes. vulg. staph. pyog. alb.	bact. coli (C 5). bac. mes. vulg.	bact. coli (C 5). „ „ (C 6). bac. mes. vulg. „ „ fusc.	bact. coli (C 5). „ „ (C 6).
Kulturen in de buizen volgens HESSE-LIBORIUS.	boven talrijke niet te isoleeren kolonies, verder steriel.	in de geheele buis enkele kolonies C 5.	idem.	boven bac. subtilis, lager staph. alb. en coli (C 5 en C 6).	als duodenum.	boven bac. mes. vulg., verder coli (C 5).	als duodenum.
Praeparaat naar GRAM-GÜNTHER.	uitsluitend Gr. + staafjes en kokken.	niets te zien.	ongeveer evenveel Gr. + als Gr. — staafjes, enkele Gr. + kokken.	idem.	vooral Gr. —, enkele Gr. + staafjes, en kokken.	idem.	uitsluitend Gr. — staafjes, enkele kokken.

Konijn 4. Stevig normaal konijn, wordt den 8en Januari verbloed.

't Onderzoek geschiedde, behalve op de gewone wijze, ook op acidophile bakteriën met bouillon volgens HEYMANN. Er werden in twee seriën platen gegoten en anaërobe kulturen geënt, de eene uit den darminhoud, de andere uit darmwandafschrapsel.

't Duodenum bevat spijsbrij, begin en midden dunne darm evenzeer, eind dunne darm is leeg, de enting geschiedt in dezen uit 't leege gedeelte; de overige darm is sterk gevuld.

1. Uit darmslijm.

	MAAG.	DUODEN.	JEJ.-ILEUM.	COECUM.	APPENDIX.	COLON.	RECTUM.
Agargietplaat.	—	paracoli (C 7).	paracoli (C 7). enterococc. (1).	paracoli (C 7). enterococc. (1).	paracoli (C 7).	paracoli (C 7). enterococc. (1).	*steriel.*
Gelatinegietplaten.	—	paracoli (C 7).	paracoli (C 7). enterococc. (1).	paracoli (C 7). enterococc. (1).	paracoli (C 7).	paracoli (C 7).	paracoli (C 7).
5 % glyk.-agar volgens HESSE-LIBORIUS.	—	paracoli (C 7).	paracoli (C 7). enterococc. (1).	paracoli (C 7).	paracoli (C 7).	paracoli (C 7).	*steriel.*
HEYMANN'S bouillon.	—	*steriel.*	enterococc. (1).	enterococc. (1).	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*
Anaër. eiwitbuizen.	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

Konijn 4 (vervolg).

2. Uit darminhoud.

	Maag.	Duoden.	Ileum.	Coecum.	Appendix.	Colon.	Rectum.
Agargietplaat.	bac. cloacae. „ subtilis. „ Ellenbach.? staph. pyog. aur.	proteus vulg. bac. enter. imm. „ subtilis. „ Ellenbach.? staph. pyog. alb.	paracoli (C 7). proteus vulg. enterococc. (1).	paracoli (C 7). bac. subtilis. staph. pyog. alb.	paracoli (C 7). enterococc. (1). bac. subtilis.	paracoli (C 7). enterococc. (1). bac. subtilis.	paracoli (C 7). bac. subtilis.
Gelatinegietplaat. Kwalitatief.	bac. cloacae. „ subtilis. „ Ellenbach.? „ pumilus. staph. pyog. aur.	proteus vulg. bac. enter. imm. „ subtilis. „ Ellenbach.? „ pumilus. staph. pyog. alb.	paracoli (C 7). enterococc. (1). prot. vulg.	paracoli (C 7). enterococc. (1). bac. subtilis. staph. pyog. alb.	paracoli (C 7). enterococc. (1). bac. subtilis.	paracoli (C 7). enterococc. (1). bac. subtilis. staph. pyog. alb.	paracoli (C 7). bac. subtilis.
Gelatinegietplaat. Kwantitatief [1]). 1°.	0 per mg.	0 per mg.	7,1 per 10 mg.	80,1 per mg.	36,3 per mg.	144,1 per mg.	41,0 per mg.
2°.	0 „	0 „	2,6 „	31,7 „	8,2 „	71,3 „	14,3 „
3°.	2,7 „	53,9 „	0 „	21,1 „	5,1 „	17,9 „	10,1 „
4°.	0,6 „	19,1 „	0,3 „	0 „	0 „	0 „	0 „
5 % glyk.-agar volg. Hesse-Lib. Kwalitatief.	bac. cloacae. „ Ellenbach.? staph. pyog. alb.	proteus vulg. bac. subtilis. „ Ellenbach.? staph. pyog. alb.	paracoli (C 7). enterococc. (1).	bac. butyr. mob. paracoli (C 7). enterococc. (1). staph. pyog. alb.	paracoli (C 7). enterococc. (1).	paracoli (C 7). bac. subtilis. staph. pyog. alb.	paracoli (C 7). bac. subtilis.
5 % glyk.-agar volg. Hesse-Lib. Kwantitatief [1]). 1°.	2,3 per mg.	45,1 per mg.	9,6 per mg.	112,3 per mg.	48,9 per mg.	231,7 per mg.	45,5 per mg.
2°.	0,4 „	14,3 „	0 „	4,3 „	0 „	0 „	5,3 „
3°.	0,7 „	17,2 „	0,3 „	3,7 „	2,7 „	2,6 „	0 „
Telling volgens Klein [2]).	98.200.	417.900.	640.	1.453.700.	463.200.	973.400.	1.327.000.
Heymann's bouillon [3]).	*steriel.*	*steriel.*	enterococc. (1)	enterococc. (1).	*steriel.*	enterococc. (1).	*steriel.*
Anaër. eiwitbuizen [4]).	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

[1]) Zie pag. 336 en 337. [2]) Zie pag. 326 tot 334. [3]) Zie pag. 137 en 283. [4]) Zie pag. 142, 242 en 245.

Konijn 5. Vrij stevig konijn, gewicht den 24en December 2210 gram. Wordt gedurende 12 dagen behandeld als konijn *2*.

Gewicht 5 Januari 1720 gram, wordt op dien dag verbloed.

Onderzoek op de gewone wijze, bovendien op acidophilen, zooals *4*.

De maag bevat alleen haren, geen hout (de hokken zijn met blik beslagen na de ervaring bij *2* en *3* opgedaan). Duodenum, dunne darm en appendix zijn leeg. 't Coecum is slap, weinig gevuld, naar schatting $^1/_5$ van de normale hoeveelheid; 't colon matig gevuld, ± $^1/_2$ normale hoeveelheid; in rectum slechts enkele keutels.

		Maag.	Duoden.	Jej.-Ileum.	Coecum.	Appendix.	Colon.	Rectum.
Agargietplaten.		bac. subtilis.	bact. coli (C 8). enterococc. (6).	bact. coli (C 8). enteroccoc. (6).	bact. coli (C 9). " " (C 10). bac. mes. vulg.	bact. coli (C 8). enterococc. (6).	bact. coli (C 8). " " (C 9). " " (C 10). enterococc. (6). mesent. vulg.	bact. coli (C 8).
Gelatine-gietplaten.	Kwalitatief.	bac. subtilis.	bact. coli (C 8). enterococc. (6).	bact. coli (C 8). " " (C 9). enterococc. (6).	bact. coli (C 8). " " (C 9). " " (C 10). bac. mes. vulg.	bact. coli (C 8). " " (C 9). enterococc. (6).	bact. coli (C 8). " " (C 9). " " (C 10). bac. mes. vulg.	bact. coli (C 8). " " (C 9).
	Kwantitatief. 1°. 2°. 3°. 4°.	0 per mg. 0 " 0,4 " 0 "	2,3 per mg. 1,9 " 0 " 0 "	7,3 per mg. 2,4 " 0 " 0 "	25,4 per mg. 17,9 " 3,4 " 0 "	41,7 per mg. 22,1 " 0 " 0 "	21,2 per mg. 37,1 " 2,6 " 0 "	17,5 per mg. 2,6 " 0 " 0 "
5% glyk.-agar volg. Hesse-Lib.	Kwalitatief.	bac. subtilis.	bact. coli (C 8).	*boutvuur-bac.* [1]). bact. coli (C 8).	*boutvuurbac.* bact. coli (C 8). " " (C 10).	bact. coli (C 8).	*boutvuurbac.* bact. coli (C 8). " " (C 10).	bact. coli (C 8).
	Kwantitatief. 1°. 2°. 3°.	0,3 per mg. 0 " 0 "	3,1 per mg. 0 " 0 "	10,7 per mg. 4,1 " 0 "	35,1 per mg. 27,4 " 0 "	21,1 per mg. 0 " 0 "	46,1 per mg. 9,3 " 0 "	26,7 per mg. 0 " 0 "
Heymann's bouillon.		*steriel.*	*steriel.*	enterococc. (6).	*steriel.*	enterococc. (6).	*steriel.*	*steriel.*
Anaër. eiwitbuizen.		*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

[1]) Zwak beweeglijk.

Konijn 6. Stevig, groot konijn, gewicht op 24 December 2720 gram. Wordt gedurende 14 dagen behandeld als konijn *2*.

Gewicht 7 Januari 2150 gram; wordt op dien dag verbloed.

Onderzoek op de gewone wijze, bovendien op acidophilen.

De darminhoud verhoudt zich als bij *5*, 't coecum bevat ± $^1/_5$ à $^1/_6$ van de normale hoeveelheid spijsbrij; 't colon ± $^1/_3$; in 't rectum geen keutels.

		Maag.	Duoden.	Ileum.	Coecum.	Appendix.	Colon.	Rectum.
Agargietplaat.		bac. mes. vulg.	bact. coli(C11). enterococc. (5).	bact. coli(C11). enterococc. (5).	bact. coli(C11). „ „ (C12). enterococc. (5). microc. candic.	bact. coli(C11). enterococc. (5).	bact. coli(C11). enterococc. (5). microc. candic.	bact. coli(C11). enterococc. (5).
Gelatinegietplaat.	Kwalitatief.	*steriel.*	bact. coli(C11). enterococc. (5).	bact. coli(C11). „ „ (C12). enterococc. (5).	bact. coli(C11). „ „ (C12). enterococc. (5). microc. candic.	bact. coli(C11). „ „ (C12). enterococc. (5).	bact. coli(C11). „ „ (C12). enterococc. (5). microc. candic.	bact. coli(C11).
	Kwantitatief. 1⁰.	0 per mg.	4,2 per mg.	11,3 per mg.	30,7 per mg.	39,1 per mg.	37,9 per mg.	8,2 per mg.
	2⁰.	0 „	1,4 „	5,9 „	12,2 „	25,6 „	24,3 „	11,0 „
	3⁰.	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „
	4⁰.	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „
5% glyk.-agar volg. Hesse-Lib.	Kwalitatief.	bac. mes. vulg.	bact. coli. enterococc. (5).	bact. coli. enterococc. (5).	bact. coli. enterococc. (5). microc. candic.	bact. coli.	bact. coli. enterococc. (5). microc. candic.	bact. coli.
	Kwantitatief. 1⁰.	1,3 per mg.	5,9 per mg.	20,1 per mg.	49,7 per mg.	50,7 per mg.	60,4 per mg.	19,1 per mg.
	2⁰.	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „
	3⁰.	0 „	0 „	0 „	2,1 „	0 „	3,1 „	0 „
Heymann's bouillon.		*steriel.*	enterococc. (5).	enterococc. (5).	enterococc. (5).	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*
Anaër. eiwitbuizen.		*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

Konijn 7. Stevig, groot konijn, gewicht 27 December 2790 gram. Wordt gedurende 16 dagen behandeld als *2*. Den 12en Januari gewicht 2080 gram, konijn is zeer slap, wordt verbloed. Onderzoek geschiedt op de gewone wijze.

De maagdarminhoud verhoudt zich als bij *5* en *6*; 't coecum bevat zeer weinig, nauwelijks $^1/_{10}$ der normale hoeveelheid, zeer dikbrijige massa; 't colon nog $^1/_3$ à $^1/_4$; in 't rectum hier en daar wat brijige inhoud, geen keutels.

		Maag.	Duoden.	Jej.-Ileum.	Coecum.	Appendix.	Colon.	Rectum.
Agargietplaten.		*steriel.*	bact. coli(C13). „ „ (C14). enterococc. (4).	bact. coli(C13). „ „ (C14). enterococc. (4).	bact. coli(C13). „ „ (C14). enterococc. (4).	bact. coli(C13). enterococc. (4).	bact. coli(C13). „ „ (C14). enterococc. (4).	bact. coli(C13).
Gelatinegietplaten.	Kwalitatief.	*steriel.*	bact. coli(C13). „ „ (C14). enterococc. (4).	bact. coli(C13). „ „ (C14). enterococc. (4).	bact. coli(C13). „ „ (C14). enterococc. (4).	bact. coli(C13). enterococc. (4).	bact. coli(C13). „ „ (C14).	bact. coli(C13). „ „ (C14).
	Kwantitatief. 1⁰. 2⁰. 3⁰. 4⁰.	*steriel.*	3,7 per mg. 5,2 „ 0 „ 0 „	5,7 per mg. 7,1 „ 0 „ 0 „	18,7 per mg. 27,1 „ 0 „ 0 „	22,1 per mg. 15,2 „ 0 „ 0 „	14,5 per mg. 28,1 „ 0 „ 0 „	2,9 per mg. 0 „ 0 „ 0 „
5% glyk.-agar volg. Hesse-Lib.	Kwalitatief.	*steriel.*	bact. coli.	bact. coli. enterococc. (4).	bact. coli. enterococc. (4).	bact. coli.	bact. coli.	bact. coli.
	Kwantitatief. 1⁰. 2⁰. 3⁰.	*steriel.*	8,1 per mg. 0 „ 0 „	14,3 per mg. 0 „ 0 „	31,3 per mg. 0 „ 0 „	31,0 per mg. 0 „ 0 „	50,7 per mg. 0 „ 0 „	7,3 per mg. 0 „ 0 „
Anaër. elwitbuizen.		*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

2e Reeks. Eenzijdig, ongewoon voedsel.

Konijn 8. Stevig konijn, gewicht 27 December 2460 gram. Wordt gedurende 2 dagen behandeld als *2*, daarna krijgt 't gedurende 12 dagen dagelijks met een maagsonde, waarvoor een slappe nelaton-catheter No. *22* werd gebruikt, twee keer 100 cM.^{3} runderserum.

Gewicht den 10en Januari 2180 gram; op dien dag verbloed.

't Onderzoek geschiedt op de gewone wijze; ook op acidophilen.

't Duodenum is leeg, de dunne darm bevat weinig vloeistof; 't coecum is matig gevuld, ± $^1/_2$ à $^2/_3$ van den normalen inhoud; overigens gewone verhoudingen.

			MAAG.	DUODEN.	JEJ.-ILEUM.	COECUM.	APPENDIX.	COLON.	RECTUM.
Agargietplaten.			bact. coli(C18). bac. megather. bac. simplex. microc. aurant.	bact. coli (C 15). „ lact.aër.(C17). enterococcus (3).	bact. coli (C 15). „ lact.aër.(C17). enterococcus (3). proteus vulg. bac. megather. sarc. lutea.	bact. coli (C 15). „ lact.aër.(C17). enterococcus (3). proteus vulg. bac. megather. sarc. lutea.	paracoli (C 16). bact.lact.aër.(C17). enterococcus (3). bac. megather.	bact. coli(C15). paracoli (C 16). bac. megather. bac. simplex.	bact. coli(C15). paracoli (C 16). enterococc. (3).
Gelatinegietplaten.	Kwalitatief.		bact. coli (C18). bac. megather. bac. simplex. microc. aurant.	bact. coli (C 15). „ lact.aër.(C17). enterococcus (3).	bact. coli (C 15). „ „ (C 18). „ lact.aër.(C17). enterococcus (3). proteus vulg. bac. megather. „ simplex. sarc. lutea.	bact. coli (C 15). paracoli (C 16). bact. lact. aër.(C17). enterococcus (3). proteus vulg. bac. megather. „ simplex. sarc. lutea.	paracoli (C 16). bact.lact.aër.(C17). bac. megather.	bact. coli(C15). paracoli (C 16). enterococc. (3). proteus vulg. bac. megather. „ simplex. sarc. lutea.	bact. coli(C15). „ lact. aër. (C 16).
	Kwantitatief.	1°.	0,6 per mg.	1,6 per mg.	4,1 per mg.	28,5 per mg.	17,0 per mg.	30,5 per mg.	46,4 per mg.
		2°.	0,6 „	0,3 „	6,8 „	13,7 „	5,7 „	16,2 „	9,1 „
		3°.	1,1 „	0 „	14,4 „	9,4 „	6,5 „	18,9 „	14.7 „
		4°.	0 „	0 „	9,7 „	7,1 „	0 „	4,7 „	0 „
5 % glykose-agar volg. HESSE-LIBOR.	Kwalitatief.		bact. coli. bac. megather. microc. aurant.	bact. coli.	bact. coli. proteus vulg. bac. megather. sarc. lutea.	*boutvuurbac.* bact. coli. enterococcus (3). proteus vulg. bac. megather. sarc. lutea.	bact. coli.	*boutvuurbac.* bact. coli. bac. megather.	bact. coli.
	Kwantitatief.	1°.	2,3 per mg.	1,4 per mg.	14,1 per mg.	39,2 per mg.	21,7 per mg.	48,1 per mg.	62,1 per mg.
		2°.	0 „	0 „	5,5 „	12,6 „	0 „	11,7 „	0 „
		3°.	0,3 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „
Telling volgens KLEIN.			39,600.	?	216,500.	1,235,700.	798,000	732,900.	1,063,300.
HEYMANN'S bouillon.			*steriel.*	bact. lact. aër. enterococcus (3).	bact. lact. aër. enterococcus (3).	bact. lact. aër. enterococcus (3).	bact. lact. aër.	*steriel.*	*steriel.*
Anaër. eitwit-			*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

Konijn 9. Vrij stevig konijn, gewicht den 27en December 2280 gram. Wordt gedurende 2 dagen behandeld als konijn *2*, daarna krijgt 't dagelijks per maagsonde twee geklopte elwitten en subkutaan 150 cM.[3] steriel physiologisch zout (gedurende 14 dagen).

Gewicht den 12en Januari 1940 gram, op dien dag verbloed.

't Onderzoek geschiedt op de gewone wijze.

De darminhoud als bij *8*.

		Maag.	Duoden.	Jej.-Ileum.	Coecum.	Appendix.	Colon.	Rectum.
Agargietplaten.		bac. chylogenes. „ subtilis.	bact.lact.aër.(C20). enterococcus (3).	bact. coli (C 19). „ lact.aër.(C20). bac. chylogenes. „ subtilis. enterococcus (3).	bact. coli (C 19). „ lact.aër.(C20). enterococcus (3). bac. subtilis.	bact. coli (C 19). enterococc. (3). bac. subtilis.	bact. coli (C 19). bac. subtilis.	bact. coli(C19). bac. subtilis.
Gelatinegietplaten.	Kwalitatief.	bac. chylogenes. „ subtilis.	bact.lact.aër.(C20). „ „ „ (C21). enterococcus (3).	bact. coli (C 19). „ lact.aër.(C20). „ „ „ (C21). bac. chylogenes. „ subtilis.	bact. coli (C 19). bac. subtilis. ? ?	bact. coli (C 19). enterococc. (3). bac. subtills.	bact. coli (C 19). bac. subtilis.	bact. coli(C19). bac. subtilis.
	Kwantitatief. 1°. 2°. 3°. 4°.	0 per mg. 0 „ 21,6 „ 0 „	0,6 per mg. 0,6 „ 0 „ 0 „	4,8 per mg. 5,7 „ 36,5 „ 0 „	? ? door gelat. vervl. alles overgroeid.	27,5 per mg. 17,3 „ 4,1 „ 0 „	34,3 per mg. 18,1 „ 23,2 „ 0 „	47,1 per mg. 9,4 „ 13,0 „ 0 „
5% glyk.-agar volg. Hesse-Lib.	Kwalitatief.	bac. chylogenes. „ subtilis.	bact. lact. aër. enterococcus (3).	bact. coli. bac. subtilis. enterococcus (3).	bact. coli. bac. jejunalis. „ subtilis.	bact. coli. enterococc. (3).	bact. coli. bac. subtilis.	bact. coli. bac. subtilis.
	Kwantitatief. 1°. 2°. 3°.	1,7 per mg. 0 „ 0 „	0,7 per mg. 0 „ 0 „	43,1 per mg. 0 „ 0 „	64,1 per mg. 0 „ 0 „	37,6 per mg. 0 „ 0 „	59,1 per mg. 0 „ 0 „	76,4 per mg. 0 „ 0 „
Anaër. eiwitbuizen.		*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

Konijn 10. Stevig konijn; gewicht den 27en December 2390 gram. Wordt behandeld als *9*, alleen in plaats van eiwitten, twee eidooiers per dag.

Gewicht den 12en Januari 1910 gram; op dien dag verbloed.

't Onderzoek geschiedt op de gewone wijze.

De darminhoud als bij *8*.

		Maag.	Duoden.	Jej.-Ileum.	Coecum.	Appendix.	Colon.	Rectum.
Agargietplaten.		bac. gastricus. „ fluorescens. „ subtilis. staph. pyog.alb.	paracoli (C 23). enterococc. (6).	bact. coli (C 22). paracoli (C 23). enterococc. (6). bac.fluorescens. „ subtilis. staph. pyog. alb.	bact. coli (C 22). paracoli (C 23). enterococc. (6). bac. subtilis. staph. pyog.alb.	bact. coli(C22). enterococc. (6).	bact. coli(C22). paracoli (C 23). enterococc. (6). bac. subtilis. „ mes. vulg.	bact. coli(C22).
Gelatinegietplaten.	Kwalitatief.	bac. gastricus. „ fluorescens. „ subtilis. staph. pyog.alb.	paracoli (C 23). enterococc. (6).	bact. coli (C 23). paracoli (C 23). enterococc. (6). bac.fluorescens. „ subtilis. staph. pyog. alb.	bact. coli (C 22). paracoli (C 23). bac. subtilis. staph. pyog.alb.	bact. coli(C22). enterococc. (6). bac. subtilis.	bact. coli(C22). paracoli (C 23). bac. subtilis.	bact. coli(C22). paracoli (C 23).
	Kwantitatief. 1°. 2°. 3°. 4°.	0 per mg. 0 „ 11,1 „ 0 „	0,6 per mg. 0,3 „ . 0 „ 0 „	18,7 per mg. 11,4 „ 26,7 „ 0 „	54,7 per mg. 28,2 „ 26,6 „ 0 „	36,5 per mg. 14,7 „ 9,6 „ 0 „	104,9 per mg. 49,7 „ 34,4 „ 0 „	90,2 per mg. 29,5 „ 0 „ 0 „
5% glykose-agar.	Kwalitatief.	bac. gastricus. „ subtilis. staph. pyog.alb.	paracoli.	bact. coli. enterococcus. bac. subtilis. staph. pyog.alb.	bact. coli. enterococcus. bac. subtilis. staph. pyog.alb.	bact. coli. enterococcus.	bact. coli. enterococcus. bac. subtilis.	bact. coli.
	Kwantitatief. 1°. 2°. 3°.	4,1 per mg. 0 „ 3,7 „	0,3 per mg. 0 „ 0 „	49,3 per mg. 0 „ 1,9 „	96,0 per mg. 0 „ 5,4 „	57,2 per mg. 0 „ 0 „	167,5 per mg. 0 „ 0 „	145,1 per mg. 0 „ 0 „
Anaër. eiwitbuizen.		*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

Konijn 11. Stevig konijn, gewicht den 27en December 2520 gram. Wordt gedurende 10 dagen behandeld als *2*, daarna krijgt het dagelijks met de maagsonde 100 gr. gestampte aardappels en subkutaan 100 cM.^{3} steriel physiologisch zout.

Gewicht den 20en Januari 2300 gram; wordt dien dag verbloed.

't Onderzoek geschiedt op de gewone wijze.

De maagdarminhoud als bij konijn *1*.

		Maag.	Duoden.	Jej.-Ileum.	Coecum.	Appendix.	Colon.	Rectum.
Agargietplaten.		bact. coli (C 26). bac. subtilis. „ mes. vulg. „ „ fusc. staph. pyog. alb. micr. radiatus.	bact. lact. aër. (C25). enterococcus (4).	bact. coli (C 24). „ „ (C 26). bac. cloacae. „ subtilis. „ mes. vulg.	bact. coli (C 24). „ lact. aër. (C25). enterococcus (4). bac. cloacae. „ subtilis. „ mes. vulg. „ „ fusc. staph. pyog. alb.	bact. coli (C 24). „ lact. aër. (C25). enterococcus (4). bac. mes. vulg.	bact. coli (C24). enterococc. (4). bac. subtilis. „ mes. vulg.	bact. coli (C24). enterococc. (4). bac. subtilis.
Gelatinegietplaten.	Kwalitatief.	bact. coli (C26). bac. subtilis. „ mes. vulg. „ „ fusc. staph. pyog. alb.	bact. lact. aër. (C25). enterococcus (4).	bact. coli (C 24). „ „ (C 26). „ lact. aër. (C27). bac. cloacae. „ subtilis. bac. mes. vulg. „ „ fusc.	bact. coli (C 24). „ lact. aër. (C25). enterococcus (4). bac. cloacae. „ jejunalis. „ subtilis. „ mes. vulg. staph. pyog. alb.	bact. coli (C 24). „ lact. aër. (C25). bac. mes. vulg.	bact. coli (C24). bac. subtilis. „ mes. vulg. „ „ fusc.	bact. coli (C24). bac. subtilis.
	Kwantitatief. 1°. 2°. 3°. 4°.	0,6 per mg. 0 „ 12,9 „ 0,9 „	1,4 per mg. 0,7 „ 0 „ 0 „	26,4 per mg. 23,6 „ 49,3 „ 0 „	72,9 per mg. 31,9 „ 16,5 „ 0 „	60,3 per mg. 13,3 „ 7,1 „ 0 „	90,1 per mg. 27,7 „ 22,4 „ 0 „	72,1 per mg. 22,7 „ 16,1 „ 0 „
5 % glyk.-agar volg. Hesse-Lib.	Kwalitatief.	*boutvuurbac.* bac. subtilis. staph. pyog. alb. micr. radiatus.	bact. lact. aër. enterococcus.	*boutvuurbac.* bact. coli. bac. subtilis. „ mes. vulg.	*boutvuurbac.* bact. coli. enterococcus. bac. subtilis. staph. pyog.	bact. coli. enterococcus.	*boutvuurbac.* bact. coli. enterococcus. bac. subtilis. „ mes. vulg.	bact. coli. enterococcus. bac. subtilis.
	Kwantitatief. 1°. 2°. 3°.	1,7 per mg. 0,8 „ 2,7 „	2,3 per mg. 0 „ 0 „	62,1 per mg. 8,9 „ 0 „	115,1 per mg. 3,8 „ 0 „	76,4 per mg. 0 „ 0 „	127,9 per mg. 4,1 „ 0 „	97,9 per mg. 0 „ 0 „
Anaër. eiwitbuizen.		*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

Konijn 12. Stevig konijn, gewicht den 27en December 2620 gram. Wordt geheel behandeld als konijn *11*, alleen in plaats van rauwe aardappels gesteriliseerde.

Gewicht den 17en Januari 1880 gram, 't dier is zeer slap en wordt dien dag verbloed.

't Onderzoek geschiedt op de gewone wijze.

Duodenum en dunne darm zijn leeg; appendix bevat zeer weinig, voornamelijk slijm; coecum is matig gevuld; overigens normale verhoudingen.

		Maag.	Duoden.	Jej.-Ileum.	Coecum.	Appendix.	Colon.	Rectum.
Agargietplaten.		bac. subtilis. micr. coronat.	bact. coli (C27). enterococc. (4).	bact. coli (C27). enterococc. (4). bac. subtilis.	bact. coli (C27). enterococc. (4). bac. subtilis. staph. pyog. alb.	bact. coli(C27). enterococc.(4). bac. subtilis.	bact. coli(C27). bac. subtilis. „ asterosp.?	bact. coli(C27). bac. asterosp.?
Gelatine-gietplaten.	Kwalitatief.	bac. subtilis. micr. coronat.	bact. coli(C27). enterococc.(4).	bact. coli(C27). enterococc.(4). bac. subtilis.	bact. coli (C27). enterococc .(4). bac. subtilis. „ asterosp.? staph. pyog. alb.	bact. coli(C27). enterococc.(4). bac. subtilis.	bact. coli(C27). bac. subtilis. „ asterosp.?	bact. coli(C27). bac. asterosp.?
	Kwantitatief. 1°. 2°. 3°. 4°.	0 per mg. 0 „ 7,2 „ 0 „	0,3 per mg. 1,0 „ 0 „ 0 „	32,6 per mg. 15,9 „ 20,8 „ 0 „	112,3 per mg. 43,8 „ 15,8 „ 0 „	60,0 per mg. 5,9 „ 6,3 „ 0 „	112,6 per mg. 30,7 „ 15,9 „ 0 „	87,1 per mg. 20,3 „ 11,9 „ 0 „
5 % glykose-bouillon [1]).		—	—	—	—	—	—	—
Botkin's melk [2]).		—	—	—	—	—	—	—
Anaër. eiwitbuizen.		*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

[1]) Onderzoek alleen op butyricus mobilis.

[2]) Alleen op butyricus immobilis.

als 2; daarna wordt het gedurende 40 dagen met versche melk gevoed, op steriliteit wordt niet gelet.

20 Januari. Gewicht 2660 gram; 't konijn is wat slap, maar fief.

30 Januari. Gewicht 2670 gram; neemt weinig voedsel, is zeer slap.

7 Februari. Gewicht 2760 gram: heeft nu 2 dagen niet meer gevreten, kan niet meer overeind zitten; heeft sedert een dag diarrhoe; wordt verbloed.

Onderzoek als gewoonlijk, maar bovendien op acidophilen.

Zeer vet dier, dunne spieren; in 't mesenterium sterke vaatinjektie; duodenum en dunne darm leeg, maag bevat smerige stremsels; coecum, appendix, colon gewoon; rectum bevat veel halfvloeibaren inhoud.

		Maag.	Duoden.	Jej.-Ileum.	Coecum.	Appendix.	Colon.	Rectum.
Agargietplaten.		bact.lact.aër.(C29). enterococcus (5). micr. radiatus.	bact. coli(C28). enterococc. (5).	bact. coli (C 28). „ lact.aër.(C29). enterococcus (5). proteus vulg.	bact. coli (C 28). „ lact.aër.(C29). enterococcus (5). bac. luteus. „ megather.	bact. coli (C 28). „ lact.aër.(C29). enterococcus (5).	bact. coli (C 28). enterococcus (5). bac. megather.	bact. coli (C 28). bact.lact.aër.(C29). enterococcus (5).
Gelatine-gietplaten.	Kwalitatief.	bact.lact.aër.(C29). enterococcus (5). micr. radiatus.	bact. coli(C28). enterococc. (5).	bact. coli (C 28). „ lact.aër.(C29). enterococcus (5). proteus vulg.	bact. coli (C 28). „ lact.aër.(C29). enterococcus (5). bac. luteus. bac. megather.	bact.lact.aër.(C29). enterococcus (5).	bact. coli (C 28). „ lact.aër.(C29). enterococcus (5). bac. megather.	bact. coli (C 28). „ lact.aër.(C29). enterococcus (5).
	Kwantitatief. 1°. 2°. 3°. 4°.	0,6 per mg. 6,9 „ 0 „ 0 „	2,3 per mg. 1,0 „ 0 „ 0 „	39,0 per mg. 22,5 „ 6,4 „ 16,1 „	72,1 per mg. 49,7 „ 14,5 „ 0 „	71,1 per mg. 19,2 „ 0 „ 0 „	149,0 per mg. 51,7 „ 10,9 „ 0 „	82,7 per mg. 65,3 „ 0 „ 0 „
Heymann's bouillon.		*steriel.*	*steriel.*	bact. lact. aër. enterococcus (5).	bact. lact. aër. enterococcus (5).	bact. lact. aër.	bact. lact. aër.	*steriel.*
5 % glykose-bouillon.		—	—	—	—	—	—	—
Botkin's melk.		—	—	but. imm.	but. imm.	—	but. imm.	but. imm.
Anaër. eiwitbuizen.		*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

3e Reeks. Steriel voedsel.

Konijn 14. Stevig, zeer groot konijn; gewicht 25 Januari 2960 gram. Wordt eerst als konijn *2* behandeld gedurende 7 dagen; daarna krijgt 't dagelijks twee keer met de maagsonde steriel 25 gram glykose en 25 cM.³ water en subkutaan 50 cM.³ ster. physiol. zout.

1 Februari. Gewicht 2600 gr.; lichte diarrhoe; 10 druppels laudanum.

3 Februari. Gewicht 2460 gr.; hevige diarrhoe; is sukkombeerend, wordt dus verbloed.

't Onderzoek als gewoonlijk.

Maag en duodenum zijn leeg, in dunnen darm weinig dun-vloeibare inhoud; coecum, colon en rectum vol vrij dunnen inhoud. Mesenteriaalvaten sterk geïnjiceerd; colon en rectum bevatten zeer veel gas.

		Maag.	Duoden.	Jej.-Ileum.	Coecum.	Appendix.	Colon.	Rectum.
Gelatine-gietplaten.	Kwalitatief.	bac. subtilis.	enterococcus (5).	bac. enterit. (C30). enterococcus (5).	bac. enterit. (C 30). enterococcus (5). bac. subtilis.	bac. enterit. (C 30). enterococcus (5).	bac. enterit. (C 30).	bac. enterit. (C 30).
	Kwantitatief. 1⁰.	0 per mg.	0 per mg.	26,5 per mg.	271,5 per mg.	97,0 per mg.	314,5 per mg.	362,3 per mg.
	2⁰.	0 "	0,6 "	8,1 "	149,1 "	54,3 "	187,9 "	214,8 "
	3⁰.	1,4 "	0 "	0 "	7,3 "	0 "	0 "	0 "
	4⁰.	0 "	0 "	0 "	0 "	0 "	0 "	0 "
5 % glykose-agar.		—	—	—	—	—	—	—
Botkin's melk.		—	—	—	—	—	—	—
Anaër. eiwit-buizen.		*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

Konijn 15. Zeer stevig, groot konijn; gewicht 25 Januari 2950 gram.

De eerste zeven dagen als *2*, daarna tweemaal dagelijks per os 100 gr. steriele rijstmeelpap (25 gr. rijstmeel + 75 gr. phys. zout); deze pap werd met een groote spuit per Nelatonkatheter in de maag gebracht.

31 Januari. Gewicht 2570 gram.
5 Februari. Gewicht 2510 gram.
12 Februari. Gewicht 2365 gram. Sedert den vorigen dag lichte diarrhoe. Laudanum.
13 Februari. Gewicht 2340 gram, diarrhoe blijft; verbloed.

Onderzoek als gewoonlijk; bovendien op acidophilen.

De geheele maagdarm is vrij sterk gevuld; in 't rectum veel halfvloeibare faeces.

	Maag.	Duoden.	Jej.-Ileum.	Coecum.	Appendix.	Colon.	Rectum.
Gelatine-gietplaten. Kwalitatief.	bac. exilis. „ mes. vulg.	bact. coli (C31).	bact. coli (C31). paracoli (C 32). enteroc. (6). bac. cloacae. „ chylogenes.	bact. coli (C31). paracoli (C 32). bac. cloacae. „ subtilis. „ megath.?	bact. coli (C31). paracoli (C 32). enteroc. (6).	paracoli (C 32). enteroc. (6). bac. subtilis. „ megath.?	paracoli (C32). bac. subtilis.
Gelatine-gietplaten. Kwantitatief. 1^0.	0 per mg.	0,6 per mg.	28,2 per mg.	100,8 per mg.	40,5 per mg.	180,1 per mg.	65,4 per mg.
2^0.	1,3 „	0 „	7,4 „	22,1 „	8,7 „	32,3 „	21,6 „
3^0.	5,4 „	0 „	11,6 „	12,9 „	0 „	20,6 „	8,3 „
4^0.	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „
Heymann's bouillon.	bac. exilis.	*steriel.*	bac. exilis. enteroc. (6).	enteroc. (6).	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*
5 % glykose-bouillon.	*boutvuurbac.*	—	—	—	—	—	—
Botkin's melk.	*boutvuurbac.*	—	*boutvuurbac.*	*boutvuurbac.*	—	—	—
Anaër. eiwitbuizen.	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

Konijn 16. Flink, middelgroot konijn. Gewicht den 27en Januari 2770 gram.
Zeven dagen als *2*, dan tweemaal daags 100 cM.³ steriel runderserum.
3 Februari. Gewicht 2390 gram.
15 Februari. Gewicht 2090 gram; mager maar fief.
1 Maart. Gewicht 1700 gram; zeer mager, is wat lusteloos.
6 Maart. Gewicht 1600 gram; zeer slap, dien dag geen serum, 's middags verbloed.
Onderzoek als gewoonlijk, ook op acidophilen.
Maag en dunne darm leeg; coecum matig gevuld; colon id.; rectum weinig slecht gevormde, pappige keutels.

		MAAG.	DUODEN.	JEJ.-ILEUM.	COECUM.	APPENDIX.	COLON.	RECTUM.
Gelatine-gietplaten.	Kwalitatief.	*steriel.*	bact. coli (C 33). „ lact.aër.(C34). enterococcus (4).	bact. coli (C 33). enterococcus (4). bac. fluorescens. micr. coronatus.	bact. coli (C 33). „ lact.aër.(C34). enterococcus (4). bac. fluorescens. „ subtilis. micr. coronatus.	bact. coli(C33). enterococc. (4).	bact. coli (C 33). „ lact.aër.(C34). micr. coronatus.	bact. coli(C33).
	Kwantitatief. 1⁰.	*steriel.*	0,9 per mg.	9,1 per mg.	20,7 per mg.	13,5 per mg.	42,3 per mg.	27,5 per mg.
	2⁰.	„	0,3 „	4,8 „	7,6 „	4,2 „	11,5 „	4,7 „
	3⁰.	„	0 „	2,2 „	3,6 „	0 „	0 „	0 „
	4⁰.	„	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „
HEYMANN'S bouillon.		*steriel.*	bact. lact. aër.	enterococcus (4).	bact. lact. aër. enterococcus (4).	*steriel.*	bact. lact. aër.	*steriel.*
5 % glykose-bouillon.		—	—	—	—	—	—	—
BOTKIN'S melk.		—	—	—	—	—	—	—
Anaër. eiwit-buizen.		*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

Konijn 17. Flink, middelgroot konijn. Gewicht 27 Januari 2530 gram.

Eerste zeven dagen als *2*; daarna dagelijks per maagsonde 25 gram warm (vloeibaar), steriel kokosvet en subkutaan 200 cM.³ physiologisch zout.

3 Februari. Gewicht 2120 gram.

5 Februari. Gewicht 1930 gram, sedert den vorigen avond diarrhoe. Laudanum.

6 Februari. Geen vet, wel physiol. zout; konijn zeer min; 's avonds nog verbloed.

Onderzoek als gewoonlijk.

Maag en duodenum leeg; in dunnen darm smerige massa, waarin nog veel vet; coecum en colon matig gevuld, rectum bevat veel zeer-dunvloeibare faeces.

		Maag.	Duoden.	Jej.-Ileum.	Coecum.	Appendix.	Colon.	Rectum.
Gelatine-gietplaten. Kwalitatief.		bac. subtilis. „ megather.	bact. coli(C35). enterococc.(5).	bact. coli (C 35). „ enterit. (C36).	bact. enterit. (C36). enterococcus (5). bac. Ellenbach.?	bact. coli(C35).	bac. enterit. (C 36). bac. Ellenbach.?	bac. enterit. (C 36).
Gelatine-gietplaten. Kwantitatief.	1°.	0 per mg.	1,7 per mg.	33,7 per mg.	147,7 per mg.	81,3 per mg.	500,4 per mg.	596,1 per mg.
	2°.	0 „	2,8 „	14,6 „	61,9 „	18,1 „	280,1 „	91,3 „
	3°.	6,8 „	0 „	0 „	15,1 „	0 „	9,1 „	0 „
	4°.	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „
5 % glykose-bouillon.		—	—	—	—	—	—	—
Botkin's melk.		—	—	—	—	—	—	—
Anaër. eiwit-buizen.		*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

Konijn 18. Vrij stevig, klein konijn. Gewicht 27 Januari 2280 gram.

Eerst zeven dagen als *2*, dan tweemaal daags steriel mengsel van 25 gram rijstmeel, 10 gram linzen en 1 gram vet, dat met physiol. zout tot dik-vloeibare pap is gemaakt.

3 Februari. Gewicht 1970 gram.

15 Februari. Gewicht 2300 gram.

15 Maart. Gewicht 2410 gram.

15 April. Gewicht 2420 gram. Konijn is vet, maar niet zeer stevig. Dien dag verbloed. Onderzoek als gewoonlijk; bovendien op acidophilen.

Maagdarmkanaal als bij normale konijnen, alleen begin van dunnen darm leeg.

		Maag.	Duoden.	Jej.-Ileum.	Coecum.	Appendix.	Colon.	Rectum.
Gelatine-gietplaten.	Kwalitatief.	bac. exilis. „ subtilis.	bact. coli(C37). enterococc. (5).	bact. coli (C 37). „ lact.aër.(C38). enterococcus (5). bac. luteus. micr. sulfureus.	bact. coli (C 37). „ lact.aër.(C38). enterococcus (5). bac. subtilis. „ pumilus?	bact. coli (C 37). „ lact.aër.(C38). enterococcus (5).	bact. coli (C 37). „ lact.aër.(C38). enterococcus (5). bac. subtilis.	bact. coli(C37).
	Kwantitatief. 1°. 2°. 3°. 4°.	0 per mg. 2,1 „ 7,2 „ 0 „	1,4 per mg. 1,0 „ 0 „ 0 „	9,8 per mg. 7,9 „ 5,4 „ 0 „	132,9 per mg. 40,5 „ 18,4 „ 0 „	56,1 per mg. 13,4 „ 0 „ 0 „	198,5 per mg. 45,6 „ 13,0 „ 0 „	153,9 per mg. 34,6 „ 0 „ 0 „
Heymann's bouillon.		bac. exilis.	enterococc. (5).	bac. exilis. enterococcus (5).	enterococcus (5).	*steriel.*	enterococcus (5).	*steriel.*
5 % glykose-bouillon.		—	—	—	*butyric. mob.*	—	—	—
Botkin's melk.		—	—	—	—	—	—	—
Anaër. eiwit-buizen.		*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

Konijn 19. Stevig, zeer forsch konijn. Gewicht 20 Februari 3030 gram. Wordt gedurende 18 dagen behandeld als *2.*

10 Maart. Gewicht 2220 gram, is zeer slap, heeft wat diarrhoe.

11 Maart. 's Morgens verbloed.

Onderzoek als gewoonlijk, ook op acidophilen.

Maag bevat veel haar en een beetje niet te definieeren massa; dunne darm geheel leeg; coecum bevat zeer weinig lichtgele massa; ook colon bevat weinig, ± 1/6 gewone massa; rectum hier en daar wat dunslijmige faeces.

		Maag.	Duoden.	Jej.-Ileum.	Coecum.	Appendix.	Colon.	Rectum.
Gelatine-gietplaten.	Kwalitatief.	*steriel.*	enterococc. (3).	enterococcus (3). micr. candicans.	enterococcus (3). micr. candicans.	enterococcus (3).	enterococcus (3). micr. candicans.	*steriel.*
Gelatine-gietplaten. Kwantitatief.	1⁰.	*steriel.*	0 per mg.	0 per mg.	0 per mg.	0 per mg.	0 per mg.	*steriel.*
	2⁰.	"	6,1 "	10,6 "	23,8 "	26,4 "	32,7 "	"
	3⁰.	"	0 "	0 "	0 "	0 "	0 "	"
	4⁰.	"	0 "	0 "	0 "	0 "	0 "	"
Heymann's bouillon.		*steriel.*	*steriel.*	enterococcus (3).	enterococcus (3).	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*
5 % glykose-bouillon.		—	—	—	—	—	—	—
Botkin's melk.		—	—	—	—	—	—	—
Anaër. eiwit-buizen.		*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

4e Serie. Bakteriekultuur in voedsel.

Konijn 20. Stevig, vrij groot konijn. Gewicht 20 Februari 2610 gram. Wordt 10 dagen behandeld als *2*; daarna dagelijks 200 gram dunne, steriele aardappelpurée, waarin telkens gedurende 48 uur bac. mesentericus vulgatus heeft gegroeid.

1 Maart. Gewicht 2180 gram.
3 Maart. Gewicht 2010 gram; diarrhoe, slap.
5 Maart. Gewicht 2200 gram; diarrhoe is verdwenen.
10 Maart. Gewicht 2110 gram.
15 Maart. Gewicht 1960 gram.
20 Maart. Gewicht 1870 gram; dien dag verbloed.
Onderzoek als gewoonlijk, niet op anaëroben. Maagdarmkanaal niets bijzonders.

		Maag.	Duoden.	Jej.-Ileum.	Coecum.	Appendix.	Colon.	Rectum.
Gelatine-gietplaten.	Kwalitatief.	*bac. mes. vulg.*	bact. coli (C 39). „ lact.aër.(C40). enterococcus (5).	bact. coli (C 39). enterococcus (5). *bac. mes. vulg.* „ fluorescens.	bact. coli (C 39). „ lact.aër.(C40). enterococcus (5). bac. erythrogenes. „ subtilis. „ *mes. vulg.*	bact. coli (C 39). „ lact.aër.(C40). *bac. mes. vulg.*	bact. coli(C39). enterococc.(5). *bac. mes. vulg.*	bact. coli(C39). *bac. mes. vulg.*
	Kwantitatief. 1°.	0 per mg.	2,7 per mg.	6,7 per mg.	109,2 per mg.	67,4 per mg.	170,1 per mg.	107,4 per mg.
	2°.	0 „	0,6 „	9,2 „	47,9 „	11,1 „	60,3 „	28,5 „
	3°.	472,3 „	0 „	91,3 „	39,9 „	9,2 „	39,1 „	30,9 „
	4°.	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „

Konijn 21. Stevig, vrij groot konijn. Gewicht 20 Februari 2615 gram. Wordt precies als *20* behandeld; alleen wordt aan de aardappelpurée telkens voor 't ingieten 5 $cM.^3$ van een 24 uur oude colikultuur toegevoegd.

1 Maart. Gewicht 2160 gram.
3 Maart. Gewicht 1930 gram; diarrhoe, slap.
6 Maart. Gewicht 2090 gram; geen diarrhoe meer.
10 Maart. Gewicht 1935 gram.
15 Maart. Gewlcht 1990 gram.
20 Maart. Gewicht 1950 gram; dien dag verbloed.

Onderzoek als gewoonlijk, niet op anaëroben. Maagdarmkanaal niets vermeldenswaardigs.

		Maag.	Duoden.	Ileum.	Coecum.	Appendix.	Colon.	Rectum.
Gelatine-gietplaten.	Kwalitatief.	*bact. coli* (C42). *bac. mes. vulg.*	bact. coli(C41). enterococc. (5).	bact. coli(C41). „ „ (C42). *bac. mes. vulg.* bac. gastricus.	bact. coli(C41). „ „ (C42). enterococc. (5). *bac. mes. vulg.*	bact. coli(C41). enterococc. (5). *bac. mes. vulg.*	bact. coli(C41). „ „ (C42). enterococc. (5). *bac. mes. vulg.*	bact. coli(C41). enterococc. (5).
	Kwantitatief. 1°.	172,5 per mg.	0,6 per mg.	44,1 per mg.	98,3 per mg.	70,1 per mg.	132,5 per mg.	121,3 per mg.
	2°.	13,7 „	0,3 „	31,2 „	35,2 „	10,7 „	31,2 „	49,7 „
	3°.	841,6 „	0 „	132,8 „	21,9 „	8,2 „	37,9 „	0 „
	4°.	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „

Konijn 22. Middelgroot, normaal konijn, wordt den 2en Mei verbloed.
Maagdarmkanaal niets bijzonders.
Onderzoek als bij konijn *2*, bovendien in op pag. 306 aangegeven cellulosebuizen.

1. Uit darminhoud.

		Maag.	Duoden.	Jej.-Ileum.	Coecum.	Appendix.	Colon.	Rectum.
Gelatine-gietplaten. Kwalitatief.		bac. liquefac. „ subtilis. „ megather. „ asterospor. staph. pyog. alb.	bact. coli (C 43). bact.lact.aër.(C44). enterococcus (5). bac. liquefac.	bact. coli (C 43). „ lact.aër.(C44). enterococcus (5). bac. exilis. „ fluorescens. „ subtilis. „ megather. staph. pyog. alb.	bact. coli (C 43). „ helvolum. bac. subtilis. „ megather. staph. pyog. alb.	bact. coli(C43). enterococc. (6). bac. subtilis.	bact. coli (C 43). „ lact.aër.(C44). bac. subtilis. „ megather.	bact. coli(C43). bac. subtilis.
Gelatine-gietplaten. Kwantitatief.	1°. 2°. 3°. 4°.	0 per mg. 0 „ 4,3 „ 0 „	1,6 per mg. 0,9 „ 0,3 „ 0 „	31,2 per mg. 11,4 „ 38,2 „ 0 „	115,8 per mg. 36,1 „ 38,7 „ 0 „	49,1 per mg. 12,3 „ 7,7 „ 0 „	171,5 per mg. 60,9 „ 65,4 „ 0 „	110,1 per mg. 48,1 „ 39,7 „ 0 „
2% glykose-agar volgens Hesse-Liborius.		bac. subtilis. „ megather. „ asterospor. staph. pyog. alb.	bact. coli (C 43). „ lact.aër.(C44). enterococcus (5).	bact. coli (C 43). „ lact.aër.(C44). enterococcus (5). bac. subtilis. „ megather.	bact. coli (C 43). „ lact.aër.(C44). bac. subtilis. staph. pyog. alb. *butyricus mob.* *boutvuurbac.*	bact. coli(C43). enterococc.(5).	gebroken en geïnfekteerd.	bact. coli(C43). bac. subtilis. *butyricus mob.*
5% glykose-agar volg. Hesse-Lib. Kwalitatief.		bac. subtilis. „ asterospor. staph. pyog. alb.	bact. coli (C 43). „ lact.aër.(C44). enterococcus (5).	bact. coli (C 43). „ lact.aër.(C44). enterococcus (5). bac. subtilis. staph. pyog. alb.	bact.lact.aër.(C44). bac. subtilis. staph. pyog. alb. *butyricus mob.* *boutvuurbac.*	bact. coli(C43). enterococc. (5). *boutvuurbac.*	bact. coli (C 43). „ lact.aër.(C44). bac. subtilis. *boutvuurbac.*	bact. coli(C43). „ subtilis. *butyricus mob.*
5% glykose-agar volg. Hesse-Lib. Kwantitatief.	1°. 2°. 3°.	4,7 per mg. 0,3 „ 0,5 „	1,4 per mg. 0 „ 0 „	65,3 per mg. 7,1 „ 3,7 „	171,1 per mg. 11,2 „ 8,1 „	64,3 per mg. 6,2 „ 0 „	301,0 per mg. 3,3 „ 0 „	156,5 per mg. 6,3 „ 0 „
Heymann's bouillon.		*steriel.*	bact. lact. aër. bac. exilis.	bact. lact. aër. bac. exilis. enterococcus (6).	bac. exilis. enterococcus (5).	enterococc. (5).	*steriel.*	*steriel.*
Botkin's melk.		*butyricus imm.*	—	—	*boutvuurbac.*	—	*boutvuurbac.*	—
Anaër. elwitbuizen.		*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

Konijn 22 (vervolg).

2. Uit darmslijm.

	Maag.	Duoden.	Jej.-Ileum.	Coecum.	Appendix.	Colon.	Rectum.
Gelatine-giet-platen.	—	bact. coli (C 43). „ lact.aër.(C44). enterococcus (5).	bact. coli (C 43). „ lact.aër.(C44). enterococcus (5).	bact. coli (C 43). enterococcus (5). bac. mesent. vulg.	bact. coli(C43).	bact. coli (C 43). enterococcus (5).	bact. coli(C43).
5% glyk.-agar volg. Hesse-Liborius.	—	bact. coli (C 43). enterococcus (5).	bact. coli (C 43). enterococcus (5).	bact. coli (C 43). *boutvuurbac.*	bact. coli(C43).	bact. coli (C 43). enterococcus (5).	bact. coli(C43).
Heymann's bouillon.	—	enterococcus (5).	bact. lact. aër.	enterococcus (5).	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*
Botkin's melk.	—	—	—	*boutvuurbac.*	—	—	—
Anaër. eiwit-buizen.	—	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*
Cellulosebul-zen uit darm-inhoud volgens pag. 306. Aëroob.	—	—	bact. coli. bac. subtilis. „ megatherium. staph. pyog. alb.	bact. coli. bac. subtilis. „ megatherium.	—	bact. coli. bac. subtilis. „ megatherium.	bact. coli. bac. subtilis.
Cellulosebul-zen uit darm-inhoud volgens pag. 306. Anaë-roob.	—	—	bact. coli.	bact. coli. butyricus mob.	—	bact. coli.	bact. coli. butyricus mob.

Konijn 23. Zeer mager konijn, den 3en April met tuberkelbacillen intraveneus ingespoten, wordt den 2en Mei verbloed.

Sektieverslag. Zeer mager individu, zonder eenig vet, longen vol met zeer kleine tuberkels, talrijke sterk gezwollen bronchiaallymphklieren, enkele gezwollen mesenteriale klieren; in milt verscheidene tuberkels; lever en nieren vrij; darmslijmvlies makroskopisch normaal.

Enting alleen uit het darmslijm na afspoeling met steriele physiologische zoutoplossing.

	MAAG.	DUODEN.	JEJ.-ILEUM.	COECUM.	APPENDIX.	COLON.	RECTUM.
Gelatine-giet-platen.	—	bact. coli(C45). enterococc. (3). bac. subtilis.	bact. coli (C 45). enterococcus (3). bac. subtilis. „ enter. imm. „ fluorescens.	bact. coli (C 45). bac. enter. imm. „ fluorescens. „ subtilis. „ mesent. vulg.	bact. coli (C 45). bac. mesent. vulg.	bact. coli (C 45). bac. fluorescens. „ subtilis. „ mesent. vulg.	bact. coli(C45). bac. subtilis.
5 % glykose-agar volgens HESSE-LIBOR.	—	—	—	*boutvuurbac.*	—	*boutvuurbac.*	—
BOTKIN'S melk.	—	—	*boutvuurbac.*	*boutvuurbac.*	—	*boutvuurbac.*	—
Anaër. eiwit-buizen.	—	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

5e Serie. Uitschakeling van fermenten.

Hond 1. Stevige, normale hond, wordt 26 Mei verbloed.

Onderzoek op de in hoofdstuk 1 aangegeven wijze.

Evenals bij konijnen *4* en *22* werd zoowel uit darminhoud, als uit 't darmslijm geënt (na grondige reiniging met steriele physiologische zoutoplossing).

In 't ileum bevond zich nog wat spijsbrij, rest dunne darm was leeg.

1. Uit darminhoud.

		Duoden.	Ileum.	Coecum.	Colon.	Rectum.
Gelatine-gietplaten.	Kwalitatief.	bact. coli (C 46). „ lact.aër.(C47). enterococcus (2). staph. pyog. alb.	bact. coli (C 46). „ „ (C 48). „ lact.aër.(C47). enterococcus (2). bac. entericus. proteus vulg. bac. fluorescens. bac. mesent. vulg. staph. pyog. alb.	bact. coli (C 46). „ lact.aër.(C47). enterococcus (2). bac. mes. vulg.	bact. coli (C 46). „ lact.aër.(C47). enterococcus (2).	bact. coli (C 46).
	Kwantitatief. 1°. 2°. 3°. 4°.	2,6 per mg. 4,4 „ 1,1 „ 0 „	71,000 per mg. 58,000 „ 51,000 „ 7,000 „	286,000 per mg. 197,000 „ 27,000 „ 0 „	262,000 per mg. 207,000 „ 0 „ 0 „	297,000 per mg. 261,000 „ 0 „ 0 „
Heymann's bouillon.		bact. lact. aër.	*acidophilus Moro.* bact. lact. aër.	bact. lact. aër.	bact. lact. aër.	*steriel.*
2% glykose-agar volgens Hesse-Liborius.		bact. coli. enterococcus (2). staph. pyog. alb.	bact. coli. enterococcus (2). proteus vulg. bac. mesent. vulg. *bac. bifidus.* „ *butyric. imm.*	bact. coli. enterococcus (2). bac. mesent. vulg. *bac. bifidus.* „ *butyric. mob.*	bact. coli. enterococcus (2). *bac. butyric. mob.*	bact. coli.
5% glyk.-agar volgens Hesse-Liborius.	Kwalitatief.	bact. coli. enterococcus (2).	bact. coli. bac. mesent. vulg. *bac. bifidus.* „ *butyric. imm.*	bact. coli. bac. mesent. vulg. *bac. bifidus.* „ *butyric. mob.*	bact. coli. enterococcus (2). *bac. butyric. mob.*	bact. coli. *bac. butyric. mob.*
	Kwantitatief. 1°. 2°. 3°.	4,3 per mg. 0 „ 0 „	297,000 per mg. 312,000 „ 31,000 „	973,000 per mg. 864,000 „ 22,000 „	902,000 per mg. 741,000 „ 47,000 „	1,087,000 per mg. 375,000 „ 0 „
Botkin's melk.		—	*butyric. imm.*	*butyric. imm.*	*butyric. imm.*	—
Anaër. eitwitbuizen.		*steriel.*	*steriel.*	*bac. putrificus.*	*bac. putrificus.*	*steriel.*

Hond 1 (vervolg).

2. Uit darmslijm.

	Duoden.	Ileum.	Coecum.	Colon.	Rectum.
Gelatine-gietplaten.	*steriel.*	bact. coli (C 46). „ lact.aër.(C47). enterococcus (2).	bact. coli (C 46). [slechts 2 kol. per mg.]	bact. coli (C 46). enterococcus (2).	bact. coli (C 46).
Heymann's bouillon.	*steriel.*	bact. lact. aër.	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*
2% glykose-agar volgens Hesse-Liborius.	*butyric. imm.*	bact. coli. enterococcus (2). *butyric. imm.*	enterococcus (2). *butyric. imm.*	bact. coli. *butyric. imm.*	bact. coli. *butyric. imm.*
5% glykose-agar volgens Hesse-Liborius.	*steriel.*	bact. coli.	*steriel.*	bact. coli. *butyric. imm.*	bact. coli.
Botkin's melk.	*butyric. imm.*	*butyric. imm.*	*butyric. imm.*	*butyric. imm.*	*butyric. imm.*
Anaër. eiwitbuizen.	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

methode van MINKOWSKY (Arch. f. exp. Path. u. Ther., 1889). Temp. vóór de operatie 38°,7; 1 uur daarna 36°,8; 10 uur daarna 39°,2.

26 Mei. 's Morgens suf, temp. 39°,2; 's avonds vroolijk, hongerig, temp. 39°,5. In urine 0 glykose.

27 Mei. Wond is zeer pijnlijk; drinkt veel ($1^1/_2$ L.), vreet goed. Temp. 39°,8. In urine 0,1 °/₀ glykose.

28 Mei. Toestand goed, wond minder pijnlijk. Temp. 38°,7. In urine 1,29 °/₀ glykose.

30 Mei. Toestand goed, lichte draadettering. Temp. 38°,2. In urine 2,37 °/₀ glykose.

1 Juni. Had den vorigen dag de wond opengebeten, die toen gehecht werd met bronsaluminium, was daarna zeer suf; ook vandaag nog. Temp. 39°,1. Gewicht 16,2 K.G. Drinkt nu dagelijks ± $2^1/_2$ L. In urine 6,95 °/₀ glykose.

3 Juni. Temp. 38°,3. Gewicht 15,7 K.G. In urine 8,24 °/₀ glykose. Wond ziet er weer goed uit.

5 Juni. Temp. 38°,4. Gewicht 15,1 K.G. 't Dier slaapt doorloopend, is vrij suf. In urine 8.00 °/₀ glykose.

7 Juni. Temp. 38°,7. Gewicht 14,4 K.G. Hond komateus, sterk vermagerd, haren vallen uit; 500 $cM.^3$ Phys. zout + 1 °/₀ alkali doet hem na 1 uur weer fief rondloopen.

9 Juni. Temp. 38°,6. Gewicht 13,3 K.G. In urine 6,01 °/₀ glykose. Is elken morgen wat komateus, wat na de alkaliïnjektie weer verdwijnt.

11 Juni. Temp. 38°,1. Gewicht 12,8 K.G. In urine 5,82 °/₀ glykose. Overigens 't zelfde. Wond nog steeds niet geheel genezen.

13 Juni. Temp. 38°,4. Gewicht 11,9 K.G. In urine 0,21 °/₀ glykose. 't Dier vreet de twee laatste dagen niet meer; blijft ook na alkaliïnjektie suf. Daarom 's middags verbloed.

Gedurende het experiment heb ik 5 keer de faeces kwalitatief en kwantitatief op bakteriën onderzocht, nl. 25 Mei (dus normaal), 28 Mei, 1 Juni, 5 Juni, 9 Juni; de resultaten staan hieronder in 't eerste lijstje.

Na de verbloeding geschiedt 't onderzoek op de gewone wijze. De geheele dunne darm was leeg.

Uit faeces.

			25 MEI.	28 MEI.	1 JUNI.	5 JUNI.	9 JUNI.
Gelatine-giet-platen.	Kwalitatief.		bact. coli (C 49).	bact. coli (C 49). „ lact.aër.(C50).	bact. coli (C 49). enterococcus (4). bac. subtilis.	bact. coli (C 49). bac. subtilis. staph. pyog. alb.	bact. coli (C 49). bac. subtilis. „ mycoïdes.
	Kwantitatief.	1⁰.	417,000 per mg.	381,000 per mg.	257,000 per mg.	220,000 per mg.	248,000 per mg.
		2⁰.	154,000 „	276,000 „	94,000 „	187,000 „	112,000 „
		3⁰.	0 „	0 „	298,000 „	262,000 „	305,000 „
		4⁰.	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „
5 % glyk.-agar volg. HESSE-LIB.	Kwalitatief.		bact. coli. *bac. butyric. mob.*	bact. coli. *butyric. imm.*	bact. coli. bac. subtilis. *butyric. imm.* „ *mob.*	bact. coli. bac. subtilis. staph. pyog. alb. *butyric. imm.*	bact. coli. bac. subtilis. *butyric. imm.*
	Kwantitatief.	1⁰.	1,088,000 per mg.	1,162,000 per mg.	913,000 per mg.	891,000 per mg.	992,000 per mg.
		2⁰	619,000 „	843,000 „	1,007,000 „	1,172,000 „	1,311,000 „
		3⁰.	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „

Hond 2 (vervolg).

U i t d a r m i n h o u d.

		Duoden.	Ileum.	Coecum.	Colon.	Rectum.
Gelatine-gietplaten.	Kwalitatief.	bact. coli (C 49). „ lact.aër.(C51). enterococcus (4).	bact. coli (C 49). „ lact.aër.(C50). enterococcus (4). bac. entericus. „ fluorescens. „ subtilis. „ mycoïdes. staph. pyog. alb. streptoc. liquefac.	bact. coli (C 49). „ lact.aër.(C50). „ entericus. „ subtilis. „ mycoïdes. staph. pyog. alb.	bact. coli (C 49). bac. subtilis. „ mycoïdes. staph. pyog. alb.	bact. coli (C 49). enterococcus (4). bac. subtilis. staph. pyog. alb.
	Kwantitatief. 1⁰.	13,1 per mg.	14,000 per mg.	149,000 per mg.	153,000 per mg.	258,000 per mg.
	2⁰.	30,6 „	29,000 „	137,000 „	91,000 „	166,000 „
	3⁰.	0 „	8,000 „	312,000 „	243,000 „	293,000 „
	4⁰.	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „
Heymann's bouillon.		*steriel.*	*acidophilus Moro.* bact. lact. aër. enterococcus (4).	bact. lact. aër.	*steriel.*	*steriel.*
2% glykose-agar volgens Hesse-Liborius.		bact. coli. enterococcus (4).	bact. coli. enterococcus (4). bac. subtilis. „ mycoïdes. staph. pyog. alb. streptoc. liquefac. *butyricus imm.*	bact. coli. enterococcus (4). bac. subtilis. „ mycoïdes. staph. pyog. alb. *bac. putrificus.*	bact. coli. enterococcus (4). bac. subtilis. staph. pyog. alb.	bact. coli. enterococcus (4). bac. subtilis.
5% glykose-agar volg. Hesse-Libor.	Kwalitatief.	bact. coli. „ lact. aër.	bact. coli. bac. subtilis. staph. pyog. alb. strept. liquefac. *butyricus imm.*	bact. coli. bac. subtilis. staph. pyog. alb. *butyricus imm.*	bact. coli. bac. subtilis. staph. pyog. alb. *butyricus imm.*	bact. coli. bac. subtilis. *butyricus imm.*
	Kwantitatief. 1⁰.	4,3 per mg.	183,000 per mg.	812,000 per mg.	628,000 per mg.	992,000 per mg.
	2⁰.	0 „	47,000 „	1,543,000 „	1,119,000 „	884,000 „
	3⁰.	0 „	0 „	9,000 „	51,000 „	0 „
Botkin's melk.		—	*butyricus imm.*	*butyricus imm.*	*butyricus imm.*	*butyricus imm.*
Anaër. elwitbuizen.		*steriel.*	*steriel.*	*bac. putrificus.*	*bac. putrificus.*	*bac. putrificus*

Hond 3. Stevige, jonge reu. Gewicht 14,7 K.G.

7 Juli. Laparotomie; ter plaatse, waar de 2e ductus pancreaticus in duodenum uitmondt, wordt een stuk gereseceerd, de darmstukken aaneengehecht. In 't gereseceerde stuk wordt de klieropening omsneden en dit gedeelte in de huidwond gehecht. De 1e duct. pancreatic. (bij duct. choledochus) wordt onderbonden. Temp. 36°,9.

8 Juli. Temp. 39°,1. Hond wat suf.

12 Juli. Temp. 38°,6. Hond maakt 't doorloopend goed; fistelwond is nog niet genezen, van sekretie niets te zien.

16 Juli. Temp. 38°,2. Hond maakt 't steeds goed.

20 Juli. Hond 's morgens verbloed.

Faeces werden dagelijks kwalitatief en kwantitatief onderzocht; enkele resultaten ervan hieronder in 't eerste lijstje.

Onderzoek op de gewone wijze; de geheele dunne darm is leeg.

U i t f a e c e s.

			7 Juli.	9 Juli.	12 Juli.	16 Juli.
Gelatine-giet-platen.	Kwalitatief.		bact. coli (C 52).	bact. coli (C 58). bac. subtilis.	bact. coli (C 52). enterococcus (5).	bact. coli (C 52).
	Kwanti-tatief.	1°.	401,000 per mg.	514,000 per mg.	383,000 per mg.	481,000 per mg.
		2°.	138,000 „	47,000 „	101,000 „	22,000 „
		3°.	0 „	28,000 „	0 „	0 „
		4°.	0 „	0 „	0 „	0 „
5% glykose-agar volg. Hesse-Libor.	Kwalitatief.		bact. coli (C 52). *butyricus imm.*	bact. coli. *butyricus imm.*	bact. coli. *butyricus imm.*	bact. coli. *butyricus imm.*
	Kwanti-tatief.	1°.	1,004,000 per mg.	948,000 per mg.	1,132,000 per mg.	2,013,000 per mg.
		2°.	621,000 „	723,000 „	382,000 „	1,307,000 „
		3°.	0 „	0 „	0 „	0 „

Hond 3 (vervolg).

Uit darminhoud.

		Duoden.	Ileum.	Coecum.	Colon.	Rectum.
Gelatine-gietplaten.	Kwalitatief.	bact. coli (C 53). enterococcus (5). bac. gastricus.	bact. coli (C 52). „ „ (C 53). enterococcus (5). bac. gastricus. „ exilis. proteus vulg.	bact. coli (C 52). enterococcus (5). bac. mesent. vulg. „ entericus. proteus vulg. streptoc. liquefac.	bact. coli (C 52). enterococcus (5).	bact. coli (C 52).
	Kwantitatief. 1°. 2°. 3°. 4°.	20,7 per mg. 28,1 „ 2,3 „ 0 „	133,7 per mg. 100,0 „ 66,8 „ 17,6 „	235,000 per mg. 199,000 „ 46,000 „ 11,000 „	395,000 per mg. 137,000 „ 0 „ 0 „	512,000 per mg. 0 „ 0 „ 0 „
Heymann's bouillon.		enterococcus (5).	*acidophilus Moro.* bac. exilis.	enterococcus (5).	enterococcus (5).	*steriel.*
5% glykose-agar volg. Hesse-Libor.	Kwalitatief.	bact. coli. bac. gastricus.	bact. coli. bac. entericus. streptoc. liquefac. *bac. bifidus.* *butyricus imm.*	bact. coli. bac. mesent. vulg. *butyricus imm.*	bact. coli. *butyricus imm.*	bact. coli. *butyricus imm.*
	Kwantitatief. 1°. 2°. 3°.	46,0 per mg. 0 „ 0 „	391,2 per mg. 264,5 „ 37,4 „	891,000 per mg. 1,102,000 „ 0 „	1,023,000 per mg. 679,000 „ 0 „	987,000 per mg. 453,000 „ 0 „
Botkin's melk.		—	*butyricus imm.*	*butyricus imm.*	*butyricus imm.*	*butyricus imm.*
Anaër. eiwitbuizen.		*steriel.*	*steriel.*	*bac. putrificus.*	*bac. putrificus.*	*bac. putrificus.*

Hond 4. Stevige, jonge teef. Gewicht 18,9 K.G.

7 Juli. Laparotomie; ductus choledochus dubbel onderbonden; in het bovenste gedeelte der huidwond wordt de galblaas gehecht. Temp. 37°,8.

8 Juli. Temp. 38°,3. Hond zeer goed, wond mooi; galblaas geopend.

10 Juli. Hond maakt 't uitstekend. Temp. 38°,1.

21 Juli. Hond is steeds goed; fistel werkt uitstekend, wond is genezen. 's Middags verbloed.

De faeces werden dagelijks gekontroleerd, waarvan in het eerste lijstje eenige resultaten zijn opgeteekend.

't Onderzoek verder op de gewone wijze; in ileum was veel spijsbrij.

Uit faeces.

			7 Juli.	10 Juli.	13 Juli.	16 Juli.	19 Juli.
Gelatine-giet-platen.	Kwalitatief.		bact. coli (C 54). „ „ (C 56). enterococcus (4).	bact. coli (C 54).	bact. coli (C 56). bac. subtilis. enterococcus (4).	bact. coli (C 54). „ „ (C 56). enterococcus (4).	bact. coli (C 56).
	Kwantitatief.	1°.	466,000 per mg.	305,000 per mg.	221,000 per mg.	223,000 per mg.	242,000 per mg.
		2°.	29,000 „	27,000 „	30,000 „	26,000 „	37,000 „
		3°.	0 „	0 „	14,000 „	0 „	0 „
		4°.	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „
5% glykose-agar volg. Hesse-Libor.	Kwalitatief.		bact. coli. *butyricus mob.*	bact. coli. *butyricus mob.* *bac. bifidus.*	bact. coli. *butyricus mob.*	bact. coli. *bac. bifidus.*	bact. coli. *butyricus mob.*
	Kwantitatief.	1°.	937,000 per mg.	713,000 per mg.	474,000 per mg.	451,000 per mg.	501,000 per mg.
		2°.	581,000 „	225,000 „	312,000 „	0 „	197,000 „
		3°.	0 „	61,000 „	0 „	297,000 „	0 „

Hond 4 (vervolg).

Uit darminhoud.

		Duoden.	Ileum.	Coecum.	Colon.	Rectum.
Gelatine-gietplaten.	Kwalitatief.	bact. coli (C 54). „ lact.aër.(C55). enterococcus (4). staph. pyog. alb.	bact. coli (C 54). „ lact.aër.(C55). enterococcus (4). bac. gastricus. proteus vulg. bac. fluorescens. „ subtilis. staph. pyog. alb. micr. coronatus.	bact. coli (C 54). „ „ (C 56). „ lact.aër.(C55). enterococcus (4). bac. subtilis.	bact. coli (C 54). „ „ (C 56). enterococcus (4).	bact. coli (C 56). enterococcus (4).
	Kwantitatief. 1°.	1,4 per mg.	47,000 per mg.	143,000 per mg.	291,000 per mg.	229,000 per mg.
	2°	1,1 „	14,000 „	96,000 „	46,000 „	58,000 „
	3°.	0,6 „	22,000 „	57,000 „	0 „	0 „
	4°.	0 „	18,000 „	0 „	0 „	0 „
Heymann's bouillon.		*steriel.*	*acidophilus Moro.* bact. lact. aër.	bact. lact. aër. enterococcus (4).	*steriel.*	*steriel.*
5% glykose-agar volg. Hesse-Libor.	Kwalitatief.	bact. coli. staph. pyog. alb.	bact. coli. bac. gastricus. „ subtilis. staph. pyog. alb. *butyricus imm.*	bact. coli. bac. subtilis. *bac. bifidus.* *butyricus imm.* „ *mob.*	bact. coli. *bac. bifidus.* *butyricus mob.*	bact. coli. *butyricus mob.*
	Kwantitatief. 1°.	3,7 per mg.	121,000 per mg.	509,000 per mg.	671,000 per mg.	538,000 per mg.
	2°.	0 „	178,000 „	664,000 „	463,000 „	209,000 „
	3°.	0,9 „	3,000 „	6,000 „	2,000 „	0 „
Botkin's melk.		*steriel.*	*butyricus imm.*	*butyricus imm.*	*butyricus imm.*	—
Anaër. eiwitbuizen.		*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*	*steriel.*

BIJLAGE II.

LIJST 1. **Colistammen uit konijnen en honden.**

Konijn No.	Stam No.	Algemeene eigenschappen.	Morphologie. Beweeglijkheid [1]).	Morphologie. Slijmmembraan [2]).	Kultuur op: Bouillon.	Kultuur op: Agar.	Kultuur op: Gelatine.	Kultuur op: Aardappel.	Biologie. Indolproduktie [3]).	Gisting. Glykose. z.	Glykose. g.	Laktose. z.	Laktose. g [4]).	Melk.	Sacharose. z.	Sacharose. g.	Dulciet. z.	Dulciet. g.	Reduktie Neutraalrood [5]).	Pathogeniteit.	Opmerkingen.
1.	C 1.	es zonder uitloopers, op alle voedingsbodems goed groeiend, niet phosphores- itief-anaëroob.	sterk.	—	st.troebel, vliesje.	dik, slijmig.	fijn, overigens typisch.	gewoon.	zwak.	+	+	+	+	stoll. in 2 dagen.	+	+	+	+	sterk.		*Bact. coli comm.*
	C 2.		zwak.	—	id.	dik, doorz.	typisch.	id.	—	+	+	(+)	—	geen stolling.	—	—	—	—	zwak.	*muis*: subkut., blijft leven.	*Paracoligroep.*
2.	C 3.		flink.	—	id.	id.	id.	id.	zwak.	+	+	+	+	stoll. in 3 dagen.	—	—	+	+	sterk.		*Bact. coli comm.*
	C 4.		on-bew.	±?	st.troebel, geen vl.	id.	id.	id.	id.	+	+	+	+	stolling in 24 uur.	+	+	—	—	id.		*Bact. lactis aërogenes.*
3.	C 5.		zwak.	—	fl.troebel, vliesje.	id.	id.	id.	flink.	+	+	+	+	stoll. in 6 dagen.	—	—	—	—	id.		*Bact. coli comm.*
	C 6.		z. zw.	—	zw.troeb., geen vl.	vrij zwakke groei.	id., zwak.	id.	—	—	—	+	+	stoll. in 10 à 12 d.	—	—	+	+	zwak.		
4.	C 7.		zwak.	—	fl. troebel, vliesje.	zeer dik.	typisch.	id.	zwak.	+	+	+	—	geen stolling.	—	—	—	—	sterk.	*muis*: subkut., † in 5 d.	*Paracoligroep.*
5.	C 8.		sterk.	—	id.	dik.	id.	id.	id.	+	+	+	+	stoll. in 3 à 6 d.	+	+	+	+	id.		*Bact. coli comm.*
	C 9.		zwak.	—	fl.troebel, geen vl.	id.	id.	id.	id.	+	+	+	+	stoll. in 5 à 8 d.	—	—	—	—	id.		*Bact. coli comm.*
	C10.		on-bew.	—	zw. troebel.	slechte groei.	id., zwak.	id.	—	+ zw.	—	+	—	geen stolling.	—	—	—	—	vrij zwak.		
6.	C11.		sterk.	—	st.troebel, vliesje.	dik.	typisch.	id.	flink.	+	+	+	+	stoll. in 14dagen.	+	+	—	—	sterk.		*Bact. coli comm.*
	C12.		id.	—	id.	id.	id.	id.	z. zw.?	+	+	+	+	stoll. in 3 dagen.	—	—	—	—	id.		*Bact. coli comm.*
7.	C13.		zwak.	—	id.	id.	id.	id.	zwak.	+	+	+	+	stoll. in 3 à 5 d.	+	—	—	—	id.		*Bact. coli comm.*
	C14.		z. zw.	—	fl.troebel, geen vl.	vrij dik.	id., zeer fijn.	fijn, gewone kleur.	id.	+	+	+	+	stoll. in 9 à 12 d.	—	—	—	—	vrij sterk.		*Bact. coli comm.?*
8.	C15.		flink.	—	st.troebel, vliesje.	dik.	typisch.	gewoon.	z. st.	+	+	+	+	stolling in 24 uur.	+	+	+	+	sterk.		*Bact. coli comm.*
	C16.		sterk.	—	st.troebel, geen vl.	vrij dik.	id.	id.	sterk.	+	+	±	—	geen stolling.	+	+	—	—	id.	*muis*: subkut., † in 2 d. *cavia*: intra-per., † in 5 d.	*Paracoligroep.*
	C17.		on-bew.	+	id., gasvorm.	dik, slijmig.	dik, slijmig.	id.	—	+	+	+	+	stolling in 24 uur.	+	+	—	—	id.		*Bact. lactis aërogenes.*
	C18.		id.	—	zw. troebel.	fijn.	typisch.	wit, verder gewoon.	—	+ zw.	—	—	—	geen stolling.	—	—	—	—	id.		
9.	C19.		flink.	—	fl.troebel, vliesje.	dik.	id.	gewoon.	z. st.	+	+	+	+	stoll. in 6 à 10 d.	—	—	+	+	id.		*Bact. coli comm.*

Gram-negatieve, asporogene, polymorphe staafjes, gelatine niet-vervloeiend, scherp beg… ceerend, geen kleurstofvorming; d…

				geen vl.			mig.						stolling:							
11.	C24.	sterk.	—	id.	id.	id.	gewoon.	flink.	+	+	+	+	stoll. in 6 à 8 d.	+	—	+	+	id.		*Bact. coli comm.*
	C25.	on-bew.	+	id. gasvorm.	dik, slijmig.	vrij dik, slijmig.	id.	—	+	+	+	+	stoll. in 1 à 2 d.	+	+	—	—	id.		*Bact. lactis aërogenes.*
	C26.	id.	—	st.troebel, geen vl.	dik.	typisch.	id.	—	+	—	+	—	geen stolling.	—	—	—	—	zwak.		
12.	C27.	flink.	—	id.	id.	id.	id.	zwak.	+	+	+	+	stoll. in 6 à 10 d.	—	—	+	+	sterk.		*Bact. coli comm.*
13.	C28.	sterk.	—	st.troebel, vliesje.	vrij dik.	id.	id.	id.	+	+	+	+	stoll. in 4 dagen.	+	+	—	—	id.		*Bact. coli comm.*
	C29.	on-bew.	+	fl. tr., geen vl., gasv.	zeer dik, slijmig.	dik, slijmig.	id.	—	+	+	+	+	stolling in 24 uur.	+	+	—	—	id.	*muis*: subkut., † in 20 uur. *cavia*: intra-per., † in 2 d.	*Bact. lactis aërogenes* gelijkt op Enteritis en Paratyphus-B.
14.	C30.	zeer sterk.	—	fl.troebel, geen vl.	vrij dik.	typisch.	id.	zwak.	+	+	(+)	—	geen stolling.	+	+	—	—	id.		
15.	C31.	flink.	—	st.troebel, vliesje.	dik.	id.	id.	id.	+	+	+	+	stoll. in 3 à 6 d.	—	—	+	+	id.		*Bact. coli comm.*
	C32.	zwak.	—	fl. troebel, geen vl.	id.	id.	id.	—	+	+	±	—	geen stolling.	—	—	—	—	id.	*muis*: subkut., blijft leven.	*Paracoligroep.*
16.	C33.	sterk.	—	id.	id.	id.	id.	z. st.	+	+	+	+	stoll. in 8 à 10 d.	—	—	+	+	id.		*Bact. coli comm.*
	C34.	on-bew.	+?	id. gasvorm.	zeer dik.	dik, typisch.	dik, slijmig.	—	+	+	+	+	stolling in 24 uur.	+	+	—	—	id.		*Bact. lactis aërogenes.*
17.	C35.	zwak.	—	fl. troebel, vliesje.	dik.	typisch.	gewoon.	zwak.	+	+	+	+	stoll. in 3 à 4 d.	—	—	—	—	id.	*muis*: subkut., † in 30 uur. *cavia*: intra-per., † in 3 d.	*Bact. coli comm.* gelijkt op Enteritis en Paratyphus-B.
	C36.	zeer sterk.	—	fl.troebel, geen vl.	vrij dik.	id.	id.	—	+	+	(+)	—	geen stolling.	+	+	—	—	id.		
18.	C37.	flink. zwak?	—	fl.troebel, vliesje.	dik.	id.	id.	zwak.	+	+	+	+	stoll. in 6 à 10 d.	—	—	+	+	id.		*Bact. c·li comm.*
	C38.	on-bew.?	—	st.troebel, geen vl.	id.	zeer dik, slijmig.	id.	id.	+	+	+	+	stolling in 24 uur.	+	+	—	—	id.		*Bact. lactis aërogenes.*
20.	C39.	zwak.	—	id.	vrij dik.	typisch.	id.	id.	+	+	+	+	stoll. in 8 dagen.	—	—	—	—	id.		*Bact. coli comm.*
	C40.	on-bew.	+	id. gasvorm.	dik, slijmig.	dik, slijmig.	id.	—	+	+	+	+	stolling in 24 uur.	+	+	—	—	id.		*Bact. lactis aërogenes.*
21.	C41.	zwak.	—	fl. troebel, geen vl.	dik, weinig doorzichtig.	glanzend wit, verder typisch.	id.	zwak.	+	+	+	+	stoll. in 8 dagen.	—	—	—	—	id.		*Bact. coli comm.?*
	C42.	zeer sterk.	—	st.troebel, dik vl.	dik, zeer doorzichtig.	typisch.	id.	z. st.	+	+	+	+	stoll. in 1 à 2 d.	—	—	+	+	id.		*Bact. coli comm.*, waarschijnl. de ingevoerde
22.	C43.	sterk.	—	fl.troebel, vliesje.	dik.	id.	id.	flink.	+	+	+	+	stoll. in 6 dagen.	+	+	+	+	id.		*Bact. coli comm.*
	C44.	on-bew.	+	st.tr., geen vl., gasv.	dik, iets slijmig.	dik, iets slijmig.	id.	—	+	+	+	+	stolling in 24 uur.	+	+	—	—	id.		*Bact. lactis aërogenes*
23.	C45.	flink.	—	id.	dik.	typisch.	id.	zwak.	+	+	+	+	stoll. in 14dagen.	—	—	—	—	id.		*Bact. coli comm.*

[1]) Brownsche beweging wordt als onbeweeglijk genoteerd. [2]) Deze rubriek geeft het mikroskopisch aspect aan, nl. — als coli commune, bacillen vla… naast elkaar; + als lactis aërogenes, bacillen ver van elkaar, met een zwak gekleurde massa er tusschen. [3]) Volgens Ehrlich. [4]) Zoowel onderzoch… met zwak alkalische laktosebouillon, als in lakmoeswei Petruschky. ± beteekent + in lakmoeswei, — in laktosebouillon; (+) beteekent eerst rood dan blauw…
[5]) De notaties in deze kolom geven alleen de reduktie aan, de gasvorming is natuurlijk in overeenstemming met de kolom glykose-gas.

LIJST 1 (vervolg).

HOND N°.	STAM N°.	ALGEMEENE EIGENSCHAPPEN.	AFWIJKENDE EIGENSCHAPPEN.																		OPMERKINGEN.
			MORPHOLOGIE.		KULTUUR OP:				BIOLOGIE.												
										GISTING.											
			BEWEEGLIJKHEID.	SLIJMMEMBRAAN.	BOUILLON.	AGAR.	GELATINE.	AARDAPPEL.	INDOLPRODUKTIE.	GLYKOSE.		LAKTOSE.		MELK.	SACHAROSE.		DULCIET.		REDUKTIE NEUTRAAL-ROOD.		
										z.	g.	z.	g.		z.	g.	z.	g.			
1.	C46.		flink.	—	fl. troebel, vliesje.	gewoon.	typisch.	gewoon.	sterk.	+	+	+	+	stolling na 2 d.	+	+	+	+	sterk.		*Bact. coli commune.*
	C47.		on-bew.	+	fl. troebel, geen vl.	dik, slijmig.	dik, slijmig.	id.	—	+	+	+	+	stolling in 24 uur.	+	+	—	—	id.		*Bact. lactis aërogenes.*
	C48.		flink.	—	id.	gewoon.	typisch.	id.	sterk.	+	+	+	+	stolling in 6 d.	—	—	+	+	id.		*Bact. coli commune.*
2.	C49.		id.	—	fl. troebel, vliesje.	id.	id.	id.	id.	+	+	+	+	stolling in 2 à 3 d.	+	+	+	+	id.		*Bact. coli commune.*
	C50.		on-bew.	+	fl. troebel, geen vl.	dik, slijmig.	dik, slijmig.	id., roomkleurig.	—	+	+	+	+	stolling in 1 à 2 d.	+	+	—	—	id.		*Bact. lactis aërogenes.*
	C51.		id.	+	id.	id.	id., iets mind. dik.	gewoon.	—	+	—	±	—	geen stolling.	—	—	—	—	id.		*Bact. lactis aërogenes(?).*
3.	C52.		flink.	—	id.	gewoon.	typisch.	id.	zeer sterk.	+	+	+	—	stolling in 4 à 6 d.	+	—	+	+	id.		*Bact. coli commune.*
	C53.		zwak.	—	id.	id.	id.	id.	id.	+	+	±	—	geen stolling.	—	—	+	+	id.		
4.	C54.		flink.	—	fl. troebel, vliesje.	id.	id.	id.	sterk.	+	+	+	+	stolling in 3 d.	—	—	+	+	id.		*Bact. coli commune.*
	C55.		zwak.	—	fl. troebel, geen vl.	vrij dik, slijmig.	dik, slijmig.	id.	zeer zwak.	+	+	+	—	stolling in 8 d.	—	—	—	—	zwak.		
	C56.		on-bew.	—	id.	gewoon.	typisch.	id.	sterk.	+	—	+	—	stolling in 6 à 8 d.	—	—	+	—	sterk.		*Bact. coli anaërogenes.*

LIJST 2.

Verschillende enterococcus-typen.

Type.	Algemeene eigenschappen.	Afwijkende eigenschappen.									Pathogeniteit voor muis.	Proefdieren.
		Kultuur op:		Biologie.								
		Bouillon.	Aardappel.	Glykose.		Sacharose.		Laktose.		Melk.		
				zr.	gas.	zr.	gas.	zr.	gas.			
Enter. 1.		st. troebel, st. neersl.	z. slechte groei.	st.	sp.	st.	—	st.	—	stolling in 2 d.	—	*Konijn 4.*
Enter. 2.		zw.troebel, fl. neersl.	dik, grijs.	zw.	—	zw.	—	v. st.	—	stolling in 6 d.	—	*Hond 1.*
Enter. 3.		id.	z. slechte groei.	st.	—	id.	—	fl.	—	stolling in 2 tot 8 d.	—	*Konijn 8, 9, 19 en 23.*
Enter. 4.		id.	id.	—	—	id.	—	id.	—	stolling in 4 tot 10 d.	—	*Konijn 7, 11, 12 en 16.* *Hond 2 en 4.*
Enter. 5.		id.	id.	—	—	—	—	zw.	—	geen stolling.	— (in 1 geval +).	*Konijn 6, 13, 14, 17, 18, 20, 21 en 22.* *Hond 3.*
Enter. 6.		id.	id.	zw.	—	—	—	id.	—	id.	—	*Konijn 5, 10, 15.*
Enter. 7.		helder, fl. neersl.	id.	id.	—	zw.	—	id.	—	stolling na 10 d.	—	*Konijn 12.*

LIJST 3. **Overzicht der gemiddelde getallen voor het totaal aantal bakteriën per mg. en 't percentage der obligaten.**

REEKSEN DER PROEFDIEREN.	DUNNE DARM.						COECUM (EV. MET APPENDIX).					
	AËROOB.		ANAËROOB.		TOTAAL AANTAL.	PERCENTAGE OBLIGATEN.	AËROOB.		ANAËROOB.		TOTAAL AANTAL.	PERCENTAGE OBLIGATEN.
	1° + 2°. [1])	3° + 4°. [2])	1°. [3])	2° + 3°. [4])			1° + 2°.	3° + 4°.	1°.	2° + 3°.		
Normale konijnen (4, 22)	21,3	50,6	55,2	21,2	*76 à 93*	± 25 %	131,8	29,7	141,7	13,7	*162 à 175*	± 78 %
Hongerkonijnen (5, 6, 7, 19) . . .	12,6	0	15,0	1,4	*13 à 16*	± 90 %	39,0	0,9	38,6	9,8	*40 à 49*	± 92 %
Voedsel, rijk aan „Schlacken", konijnen 4, 11, 12, 15, 18, 20, 21, 22 .	35,7	52,8	57,5	17,1	*88 à 96*	± 38 %	139,0	23,1	132,8	10,4	*162 à 173*	± 84 %
Voedsel, arm aan „Schlacken" konijnen 8, 9, 10, 13, 16	15,3	22,4	35,5	2,5	*38 à 40*	± 39 %	68,9	15,3	66,5	6,0	*84 à 90*	± 78 %
Niet-steriel voedsel, konijnen 4, 8, 9, 10, 11, 13, 20, 21, 22.	32,9	54,9	46,5	9,8	*88 à 98*	± 36 %	113,2	24,4	99,6	8,2	*138 à 146*	± 79 %
Steriel voedsel, konijnen 12, 15, 16, 18.	28,8	10,0	—	—	*± 39*	± 74 %	120,3	12,7	—	—	*± 133*	± 90 %
Alle konijnen, behalve 14 en 17 . .	27,2	31,4	36,0	7,1	*59 à 66*	± 46 %	106,4	16,2	79,3	8,7	*123 à 132*	± 84 %
Normale hond (1)	129,000	58,000	297,000	343,000	640,000 à 698,000		483,000	27,000	973,000	886,000	1,859,000 à 1,886,000	
Pankreasfistelhond (3).	233,7	84,4	391,2	301,9	692 à 776		434,000	46,000	891,000	1,102,000	1,993,000 à 2,039,000	
Galfistelhond (4).	61,000	40,000	121,000	181,000	320,000 à 342,000		239,000	70,000	509,000	670,000	1,179,000 à 1,249,000	
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	

	COLON.						RECTUM.					
Normale konijnen (4, 22)	223,9	41,6	266,4	2,7	± *270*	± 83 %	106,8	24,9	101,0	5,8	*132 à 138*	± 80 %
Hongerkonijnen (5, 6, 7, 19) . . .	49,2	0	53,3	6,2	*49 à 60*	± 94 %	10,6	0	22,9	0	*11 à 23*	±100 %
Voedsel, rijk aan „Schlacken", konijnen 4, 11, 12, 15, 18, 20, 21, 22 .	194,9	29,0	220,2	3,4	*224 à 227*	± 86 %	124,7	14,6	100,0	3,9	*139 à 143*	± 89 %
Voedsel, arm aan „Schlacken", konijnen 8, 9, 10, 13, 16	81,6	20,4	91,6	3,9	*102 à 106*	± 79 %	82,4	9,2	94,5	0	*92 à 95*	± 89 %
Niet-steriel voedsel, konijnen 4, 8, 9, 10, 11, 13, 20, 21, 22.	157,1	30,5	157,1	3,6	*188 à 191*	± 83 %	110,5	13,8	97,3	1,9	*124 à 126*	± 88 %
Steriel voedsel, konijnen 12, 15, 16, 18.	163,5	12,4	—	—	± *176*	± 93 %	103,8	5,1	—	—	± *109*	± 95 %
Alle konijnen, behalve 14 en 17 . .	133,1	20,2	121,7	4,5	*153 à 158*	± 85 %	85,4	9,6	72,5	1,3	*95 à 96*	± 90 %
Normale hond (1)	469,000	0	902,000	788,000	± 1,690,000		558,000	0	1,087,000	375,000	± 1,462,000	
Pankreasfistelhond (3).	532,000	0	1,023,000	679,000	± 1,700,000		512,000	0	987,000	453,000	± 1,440,000	
Galfistelhond (4)	337,000	0	671,000	465,000	± 1,136,000		287,000	0	538,000	209,000	± 747,000	
Pankreaslooze hond (2)	244,000	243,000	628,000	1,170,000	1,798,000 à 2,041,000		424,000	293,000	992,000	884,000	1,876,000 à 2,169,000	
Alle honden	396,000	61,000	806,000	801,000	1,607,000 à 1,668,000		445,000	73,000	901,000	480,000	1,381,000 à 1,454,000	

[1]) Geeft ongeveer 't getal colibacillen + enterokokken.
[2]) Geeft 't aantal gelatinevervloeiers, dus fakultatieve darmbakteriën.
[3]) Geeft alle obligate + enkele fakultatieve darmbakteriën.
[4]) Geeft de obligaat-anaëroben, dus bij de konijnen fakultatieve, bij honden ook obligate darmbakteriën.

BIJLAGE III

TABEL 1. **Agglutinatie; makroskopisch na 2 uur bij 37°.**

KULTUREN VAN KONIJN 22.	SERUM N_1. 1/10.	SERUM N_1. 1/20.	SERUM N_1. 1/40.	SERUM N_1. 1/80.	SERUM N_2. 1/10.	KONTROLE.	VERKLARING DER TEEKENS.
C 43, uit duodenum	++	++	+	—	—	—	— negatief.
C 43, uit coecum.	++	++	±	—	—	—	± twijfelachtig.
C 44, uit duodenum	+	+	—	—	—	—	+ duidelijk samenklonteren.
C 44, uit ileum	+	+	±	—	—	—	++ totale klarifikatie.
Enter 5, uit ileum	±	—	—	—	—	—	
Enter 5, uit colon	++	+	—	—	—	—	

TABEL 2. **Agglutinatie; mikroskopisch in hangenden druppel.**

KULTUREN VAN KONIJN 22.	SERUM N_1. 1/20.	SERUM N_1. 1/40.	SERUM N_1. 1/80.	SERUM N_1. 1/100.	SERUM N_2. 1/20.	KONTROLE.	VERKLARING DER TEEKENS.
C 43, uit duodenum	++	++	+	—	±	—	— negatief.
C 43, uit colon	++	++	±	—	±	—	± twijfelachtig (samenklonteren zonder kontourverlies).
C 44, uit duodenum	+	+	—	—	±	—	+ duidelijk (id. met kontourverlies.
C 44, uit ileum	+	+	—	—	±	—	++ sterk (louter groote hoopen).

TABEL 3.

Groeiremming.

Kulturen van Konijn 22.	Serum N_1.		Serum N_2.		Serum T.		Kontrole op Agar.	Verklaring der Teekens.
	Groei op Agar.	In Serum.	Groei op Agar.	In Serum.	Groei op Agar.	In Serum.		
C 43, uit duodenum	+	—	+	—	++	++	+++	— geen groei.
C 43, uit coecum.	++	—	++	±	++	++	+++	± onduidelijk.
C 43, uit colon	++	±	++	±	+++	++	+++	+ zwakke groei.
C 44, uit duodenum	++	—	+++	—	+++	++	+++	++ sterke groei.
C 44, uit ileum	++	—	+++	±	+++	++	+++	+++ zeer sterke groei.
Enter 5, uit ileum	++	—	+++	+	+++	++	+++	
Enter 5, uit colon	++	—	+++	+	+++	++	+++	
Mesentericus vulg. uit coecum . .	+++	++	+++	++	+++	++	+++	

TABEL 4.

Baktericidie.

Kulturen van Konijn 22.	Serum N_1 + Komplem.		Serum N_2 + Komplem.		Serum T + Komplem.		Komplement (Cavia).		Kontrole.		Verklaring der Teekens.
	1e verd.	2e verd.	1e verd.	2e verd.	1e verd.	2e verd.	1e verd.	2e verd.	1e verd.	2e verd.	
C 43, uit ileum.	0	0	ontelb.	168	ontelb.	± 6400	ontelb.	± 700	ontelb.	± 2800	± beteekent, dat 't getal berekend is uit de telling van een tiental vierkantjes.
C 44, uit ileum.	0	0	ontelb.	± 280	ontelb.	± 1500	ontelb.	± 900	ontelb.	± 1600	
Enter 5, uit duodenum. . . .	± 2000	± 800	14	0	± 650	13	ontelb.	71	ontelb.	123	
Enter 5, uit ileum	0	0	9	0	± 200	0	ontelb.	109	ontelb.	± 300	
Mesentericus vulg. uit coecum.	± 2700	18	ontelb.	± 400	ontelb.	± 1100	ontelb.	ontelb.	ontelb.	± 5000	
Boutvuurbacil uit coecum . .	± 1400	17	ontelb.	253	ontelb.	± 600	ontelb.	± 400	ontelb.	± 700	

TABEL 5. **Agglutinatie; makroskopisch na 2 uur bij 37°.**

Kulturen van Konijn 23.	Serum T.			Serum N_2.		Kon-trole.	Verklaring der Teekens.
	1/10.	1/20.	1/40.	1/10.	1/20.		
C 45, uit ileum	+	±	—	±	—	—	Teekens als in tabel 1.
C 45, uit coecum	+	±	—	±	—	—	
C 45, uit colon	±	±	—	±	—	—	
Enter 3, uit duodenum	—	—	—	—	—	—	
Enter 8, uit ileum	—	—	—	—	—	—	

TABEL 6. **Agglutinatie; mikroskopisch in hangenden druppel.**

Kulturen van Konijn 23.	Serum T.			Serum N_2.		Kon-trole.	Verklaring der Teekens.
	1/10.	1/20.	1/40.	1/10.	1/20.		
C 45, uit ileum	+	+	±	+	—	—	Teekens als in tabel 2.
C 45, uit coecum	+	+	—	+	±	—	
C 45, uit colon	+	+	—	+	—	—	

TABEL 7. **Groeiremming.**

Kulturen van Konijn *23.*	Serum T.		Sfrum N_2.		Kon-trole.
	Groei op Agar.	In Serum.	Groei op Agar.	In Serum.	Groei op Agar.
C 45, uit ileum	+++	++	++	±	+++
C 45, uit colon	+++	++	+++	±	+++
Enter 3, uit duodenum	+	+	+	+	++
Enter 2, uit ileum	++	+	+	+	++
Bac. entericus imm., uit ileum . .	+++	++	+++	++	+++
Bac. fluorescens, uit ileum . . .	+++	++	+++	+	+++
Bac. subtilis, uit ileum	+++	++	+++	++	+++
Bac. mesenter. vulg., coecum . . .	+++	++	+++	++	+++
Boutvuurbacil [1]), uit coecum . . .	++	++	++	+	++

Verklaring der Teekens.

Tabelteekens als in Tabel 3.

1) In anaëroben-apparaat.

TABEL 8. **Baktericidie.**

Kulturen van Konijn *23.*	Serum T + Komplem.			Serum N_1 + Komplem.			Komplement.			Kontrole.		
	1e verd.	2e verd.	3e verd.	1e verd.	2e verd.	3e verd.	1e verd.	2e verd.	3e verd.	1e verd.	2e verd.	3e verd.
C 45, uit ileum.	ontelb.	ontelb.	87	± 6400	27	0	ontelb.	± 890	9	ontelb.	± 3100	17
C 45, uit colon.	ontelb.	± 6000	37	ontelb.	52	1	ontelb.	± 1940	17	ontelb.	± 1400	13
Enter. 3, uit duodenum . .	ontelb.	± 650	10	ontelb.	± 280	3	ontelb.	± 2030	23	ontelb.	± 1780	12
Enter. 3, uit ileum	ontelb.	± 960	17	ontelb.	± 670	4	ontelb.	± 510	3	ontelb.	± 530	7
Bac. entericus imm., uit ileum	± 2300	32	1	± 730	10	0	± 590	7	0	± 4150	31	2
Bac. fluorescens, uit ileum .	ontelb.	189	5	± 2140	27	1	± 2860	18	0	ontelb.	146	1
Bac. subtilis, uit ileum . .	ontelb.	± 800	11	± 4210	141	7	± 5440	89	1	ontelb.	117	0
Bac. mesent.vulg., uit coecum	ontelb.	± 380	7	± 1100	13	0	ontelb.	± 290	8	ontelb.	± 320	2
Boutvuurbacil, uit coecum	± 540	6	0	± 140	2	0	± 860	18	2	± 1150	3	0

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Voor een goed begrip der physiologische en pathologische beteekenis der darmflora is het noodig een scherp onderscheid te maken tusschen obligate en fakultatieve darmbakteriën.

II.

Er bestaat een physiologische wisselwerking tusschen de obligate darmflora en het epitheel van den darmwand.

III.

Metchnikoff's uitspraak, dat de dikke darm slechts nadeelige werking heeft, berust niet op voldoende gronden.

IV.

Voor de verklaring der resorptie en sekretie is het noodzakelijk een afzonderlijke, vitale werkzaamheid van het epitheel aan te nemen.

V.

Bij poliomyelitis anterior acuta is het lymphapparaat van den tractus intestinalis de porte d'entrée van het virus.

VI.

Voor de diagnostiek van pankreaslijden heeft 't faeces-onderzoek op uitvalverschijnselen meer waarde dan de reaktie van CAMMIDGE.

VII.

Een onderzoek op leukocytose heeft alleen diagnostische en prognostische waarde, wanneer gelijktijdig 't percentage der neutrophile polynucleaire cellen wordt bepaald.

VIII.

Appendikostomie is aan te raden in al die gevallen, waarin een dunne-darmfistel geïndiceerd is.

IX.

Bij totaalexstirpatie der blaas is uretertransplantatie in het rectum te verkiezen boven die in de huid.

X.

Voor de verklaring van de vormverandering van den oogbal bij schoolmyopie is 't overbodig een speciale zwakte van het achterste gedeelte der sclera aan te nemen.

XI.

Römer's theorie over het ontstaan der catarrhacta senilis is onvoldoende.

XII.

Eene insufficientie der glandulae parathyreoïdeae heeft niets te maken met de aetiologie der eklampsie.

XIII.

Het veelvuldig gekombineerd voorkomen van osteomalacie en dementia praecox is een bewijs te meer, dat laatstgenoemde een autointoxicatiepsychose is.

XIV.

Er bestaat eene acute, idiopathische paranoia.

XV.

Er bestaat geen aetiologisch verband tusschen „Eiland"-aandoeningen van het pankreas en diabetes mellitus.

XVI.

Het phenomeen der praecipitatie en agglutinatie wordt 't best verklaard als een fermentatief proces, waarbij zure polypeptiden gevormd worden.

XVII.

De aanwezigheid van bacterium coli commune in water is een zeker bewijs van voorafgegane verontreiniging met faeces.

XVIII.

Enteritisbacillen zijn virulente colibacillen.

XIX.

Bij de bestrijding der tuberkulose als volksziekte is een hygiënische behandeling van kinderen uit tuberkuleuze familiën een veel grootere faktor dan de sanatoriumbehandeling der zieke individuën.

XX.

Het therapeutisch beginsel „Similia similibus" heeft wetenschappelijke waarde en is geheel in overeenstemming met de moderne ferment- en immuniteitsleer.

XXI.

Het Duitsche systeem van een verplicht practisch jaar na het artsexamen verdient aanbeveling.

XXII.

Het volgen van een kursus in ziekenverpleging door studenten in de medicijnen moest verplicht gesteld worden.

XXIII.

Het is wenschelijk, dat ook vroegere leerlingen der H. B. S. toegelaten worden tot de medische promotie.

DE PHYSIOLOGISCHE EN PATHOLOGISCHE BETEEKENIS DER DARMFLORA.

J. N. VOORHOEVE.


Ex-libris
Charles Atwood
Kofoid
BMC

